



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Las células del sistema neuroendocrino difuso (SNED) en los
aparatos respiratorio y digestivo.**

Diffuse neuroendocrine cells (DNES) in respiratory and
digestive systems.

Autor: Edurne Echevarría Guerrero.

Director/es: Don. Juan Carlos Villegas Sordo

Santander, Junio 2019

RESUMEN

Desde su descubrimiento en 1891 por A. Nicolás, las células neuroendocrinas han despertado la curiosidad de los investigadores al presentar similitudes morfofuncionales tanto con las células endocrinas como con las neuronas. Los avances en las técnicas histológicas han permitido esclarecer que todas ellas comparten una misma morfología básica, mecanismo de secreción y capacidad de despolarización, rasgos que han permitido su agrupamiento bajo la denominación de sistema neuroendocrino difuso (SNED). Las células neuroendocrinas se encuentran en mayor proporción formado parte de los epitelios del aparato respiratorio y del aparato digestivo. En ellos, son capaces de actuar como sensores de moléculas volátiles y de nutrientes, coordinarse entre sí y con otras estructuras para llevar a cabo funciones trascendentales en el organismo, como por ejemplo la regulación del apetito. Aunque su importancia fisiológica es incuestionable, aún quedan muchas incógnitas por resolver para alcanzar una comprensión completa de todos los diferentes elementos que conforman el SNED.

PALABRAS CLAVE

SNED, aparato respiratorio, aparato digestivo, células neuroendocrinas, péptidos.

ABSTRACT

Since A. Nicolás discovered neuroendocrine cells in 1891, these have awakened the researcher's curiosity due to the fact that they show similarities with endocrines cells as well as with neurons. Improvements on histological techniques has allowed to enlighten that all of them share the same basic morphology, mechanism of discharge and electrical depolarization. These features have allowed their gathering under the name of diffuse neuroendocrine system (DNES). Neuroendocrine cells are found in major proportions as part of the epithelium of respiratory and digestive systems. In them, they can act as sensors of volatile molecules and nutrients, so afterwards they can coordinate between them and with other structures to perform important functions in the organism, such as feeding control. Although their physiology importance is indisputable, still there are many questions to be answered before a complete comprehension can be reached of all DNES different elements.

KEY WORDS

DNES, respiratory system, digestive system, neuroendocrine cells, peptides.

ÍNDICE

ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	5
INTRODUCCIÓN.....	7
CÉLULAS SNED EN EL APARATO RESPIRATORIO.....	14
Células neuroendocrinas pulmonares aisladas (CNEPs)	14
Cuerpos neuroepiteliales (CNEs).....	15
Inervación de los cuerpos neuroepiteliales	17
Moléculas almacenadas en el interior de los gránulos electrodensos.....	19
Funciones de los cuerpos neuroepiteliales	21
CÉLULAS SNED EN EL APARATO DIGESTIVO	26
Características comunes de las CEEs	26
Morfología	26
Origen	26
Plasticidad.	27
Tipos de CEEs: localización, secreción y función.	28
Estómago.....	28
Intestino	30
Intestino Delgado	31
Intestino grueso.....	34
Páncreas endocrino: ¿péptidos olvidados?.	37
Control de la secreción hormonal de las células enteroendocrinas.....	39
Factores extrínsecos que regulan la secreción hormonal.....	39
Factores intrínsecos en el control de la secreción hormonal	42
CONCLUSIONES	43
BIBLIOGRAFÍA	45
ANEXOS.....	56

Anexo 1. Tabla resumen de los principales péptidos en el estómago y su función.....	56
Anexo 2. Tabla resumen de los principales péptidos en el intestino delgado y su función.....	57
Anexo 3. Tabla resumen de los principales péptidos en el intestino grueso y su función.....	59
Anexo 4. Tabla resumen de los péptidos pancreáticos y su función.....	60
AGRADECIMIENTOS	61

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
5-HT	Serotonina
aa	aminoácidos
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AgRP	Proteína r-agouti)
AMPC	Adenosín monofosfato cíclico
AMPK	Proteína kinasa activada por AMP
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
ATOH	Proteína atonal homóloga 1
ATP	Adenosina trifosfato
BHE	Barrera hematoencefálica
CASR	Receptor sensor de calcio
CCK	Colecistoquinina
CCKBR	Receptor de la colecistoquinina
CCSP	Proteína secretora de la célula clara
CE	Células enterocromafines
CEE	Células enteroendocrinas
CEL	Células enterocromafines <i>like</i>
CGRP	Péptido relacionado con el gen de la calcitonina
CLI	Células linfoides innatas
CNE	Cuerpos neuroepiteliales
CNEP	Células neuroendocrinas pulmonares
CNGA	<i>Cyclic nucleotide-gated ion channel</i>
Cxs	Conexinas
CYP2F2	Citocromo P450 2F2
EEI	Esfínter esofágico inferior
FDG-F18	Fluorodesoxiglucosa
FFAR	Receptores sensibles para ácidos grasos)
FIF	Formaldehído
GABA	Ácido gamma-aminobutírico
GH	Hormona de crecimiento
GIP	Péptido inhibitorio gástrico
GLP-1	Péptido similar al glucagón tipo 1
GLP-1R	Receptor del GLP-1
GLP-2	Péptido similar al glucagón tipo 2
GOAT	Enzima O-acetiltransferasa
GRP	Receptor acoplado a proteína G
HCl	Ácido clorhídrico
HP	Hipertensión pulmonar
IAPP	Péptido amiloide de los islotes
IGF-1	Factor de crecimiento insulínico tipo 1
INSL 5	Péptido similar a la insulina 5

kD	Kilo Dalton
KGF	Factor de crecimiento de los queratinocitos
LPAR5	Receptor de ácido lipofosfatídico tipo 5
miRNA	Mini ácido ribonucleico
NDPH/NOX	Nicotinamida-Adenina-Dinucleótido-Fosfato
NEUROD1	Diferenciación neuronal 1
NEUROG3	Neurogenina 3
NK	Neuroquinina
NO	Óxido nítrico
NPY	Neuropéptido Y
NSE	Enolasa neural específica
OEA	Oleiletanolamida
OXM	Oxintomodulina
PACAP	Polipéptido de la adenilato ciclasa
PC	Convertasa de proteínas
PET	Tomografía por emisión de positrones
PGP 9.5	Producto del gen de proteína
PKA	Protein Kinasa A
POMC	Propiomelanocortina
PP	Polipéptido pancreático
PYY	Péptido YY
ROS	Especies reactivas del oxígeno
RT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa
SCFA	Ácidos grasos de cadena corta
SGLT	Transportadores sodio-glucosa
SMAR	Receptores pulmonares asociados a músculo liso
SNA	Sistema nervioso autónomo
SNARE	Receptor de proteínas de fijación soluble de NSF
SNC	Sistema nervioso central
SNE	Sistema nervioso autónomo
SNP	Sistema nervioso periférico
SST	Somatostatina
SSTR	Receptor de somatostatina
SYN	Sinaptofisina
TC	Tomografía computerizada
vCE	Variante de células de clara
vGLUT	Transportador de glutamato
VIP	Péptido intestinal vasoactivo
VPAC2	Receptor del péptido intestinal vasoactivo TIPO 2
VPR	Receptor del VIP

INTRODUCCIÓN

En la mayoría de las especies animales podemos encontrar células neuroendocrinas aisladas formando parte de los epitelios o del tejido conectivo de muchos aparatos o sistemas. Presentan capacidad secretora y de transmisión de impulsos y, aunque no conforman órganos independientes, está generalmente aceptado que constituyen un sistema propio conocido como SNED. Sin embargo, el tratamiento que se ha dado a estas células hasta alcanzar el concepto actual de SNED ha sido establecida gracias a un largo proceso investigador, fraguado a través de una importante recopilación de datos relacionados con su morfología, estructura y funciones. Así, se llegó a la conclusión de que forman parte de un sistema propio.

Ya en 1891, A. Nicolas¹ describió por primera vez las células neuroendocrinas en lagartijas, y las llamó “Hellen Zellen” (células claras). En 1906, Carmelo Ciaccio² observó que estas células presentaban una gran apetencia por las tinciones con sales de plata, por lo que decidió renombrarlas bajo el término “células enterocromafines”. Pier Masson³, en colaboración con Antonin Gosset⁴, afirmó, en 1914, que esas “células claras” descritas en el tracto gastrointestinal formaban parte una sola unidad funcional.

El patólogo Friedrich Feyrter⁵, que se valió de las mismas técnicas de tinción de Masson, se percató mientras realizaba una descripción de la arquitectura del sistema ductal pancreático de que las “células claras” aparecían a lo largo del mismo epitelio, entre las glándulas mucoides. Dichas observaciones se publicaron en 1938, en un texto titulado *Über diffuse endocrine epitheliale Organe (Sobre los órganos epiteliales difusos)*. En él, concluyó que el sistema endocrino humano no solo estaba compuesto por órganos epiteliales compactos que secretaban hormonas a la linfa o a la sangre, sino que también incluía células endocrinas, dispersas por todo el organismo, formando órganos endocrinos difusos⁵. Además, planteó dos supuestos: sugirió que las células endocrinas estaban conectadas con los plexos del sistema nervioso entérico (SNE) y que su desarrollo se producía por migración quimiotáctica de tejido nervioso a zonas específicas del organismo⁵.

De 1938 a 1955, investigadores como Sunder-Plassmann⁶ y Altmann⁷, intentaron esclarecer cuál era la posible naturaleza y origen de estas células endocrinas. Por fin, en 1966, Anthony Pearse⁸ agrupó bajo el acrónimo A.P.U.D, (*Amine Precursor Uptake and Decarboxylation*) a más de cuarenta tipos diferentes de células (incluidas las células claras) capaces de procesar aminas biológicas y producir péptidos. Esas moléculas serían capaces de actuar tanto de manera paracrina, permitiendo a las células coordinarse entre sí, como de forma endocrina, estableciendo conexiones con el sistema nervioso autónomo (SNA) y el sistema nervioso central (SNC)⁹.

Pearse⁸, continuando con la línea de investigación establecida por Feyrter y el resto de los investigadores mencionados, propuso que las células del sistema APUD podrían derivar de la cresta neural: del epi- o del ectoblasto. Intentó corroborar dicha teoría mediante experimentos con embriones de pollo, pero no llegó a realizar ninguna postulación al respecto.

El concepto del sistema neuroendocrino difuso (SNED) ha evolucionado desde entonces

a medida que las técnicas inmunohistoquímicas (anticuerpos dirigidos frente a componentes de la membrana plasmática, péptidos o proteínas del citoesqueleto) han ido reemplazando a las tinciones convencionales de hematoxilina-eosina o sales de plata, demostrando ser superiores a la hora de visualizar y caracterizar estas células. Hoy en día, el sistema neuroendocrino difuso engloba a células especializadas de distinto origen embriológico, que forman parte de estructuras funcionales tan disímiles como el tracto digestivo, el páncreas endocrino, el tiroides, el aparato respiratorio, la hipófisis y la médula adrenal¹⁰. Es más, los recientes estudios realizados acerca de cómo las células neuroendocrinas se relacionan con la respuesta inmunológica parecen indicar que la definición del SNED estaría obsoleta, siendo más correcto el uso del término “Sistema neuroendocrino-inmunológico”¹¹.

Tras el desarrollo y conclusión de estudios realizados en animales, los investigadores parecen coincidir en que, a pesar de las posibles diferencias, al visualizarlas con el microscopio de transmisión, estas células neuroendocrinas tienen una morfología similar a las neuronas, con un cuerpo o soma del que parte una prolongación única denominada axón y otras prolongaciones más cortas y múltiples, denominadas dendritas¹². El núcleo de la célula, junto con el resto de los orgánulos necesarios para realizar las funciones biológicas, se encuentra en el soma, presentando unas características que le hacen singular. Su densidad es variable, ya sea con forma esférica o regular, con nucléolo prominente, y está rodeado de un halo electrolúcido que lo separa de la membrana nuclear¹³.

Por otro lado, el citoplasma es claro y alberga múltiples filamentos intermedios; vesículas de secreción y otros orgánulos necesarios para la producción de moléculas de señalización tales como retículo endoplásmico rugoso y liso, aparato de Golgi y mitocondrias¹³. Por su parte, las vesículas presentan forma ovalada o esférica, con un halo electrolúcido alrededor del núcleo central electrodenso y poseen un diámetro variable (de 100 a 600 nm) en función de la naturaleza de la amina, péptido u hormona producida, aunque típicamente son más pequeñas que las de las células que guardan enzimas o mucus en su interior¹³. Normalmente, estas vesículas se encuentran en el polo celular basal que contacta con el tejido conectivo, pero también en las dendritas, el axón o desperdigadas por todo el soma, como sucede característicamente en las células pancreáticas¹³. **(Ver Figura 1)**

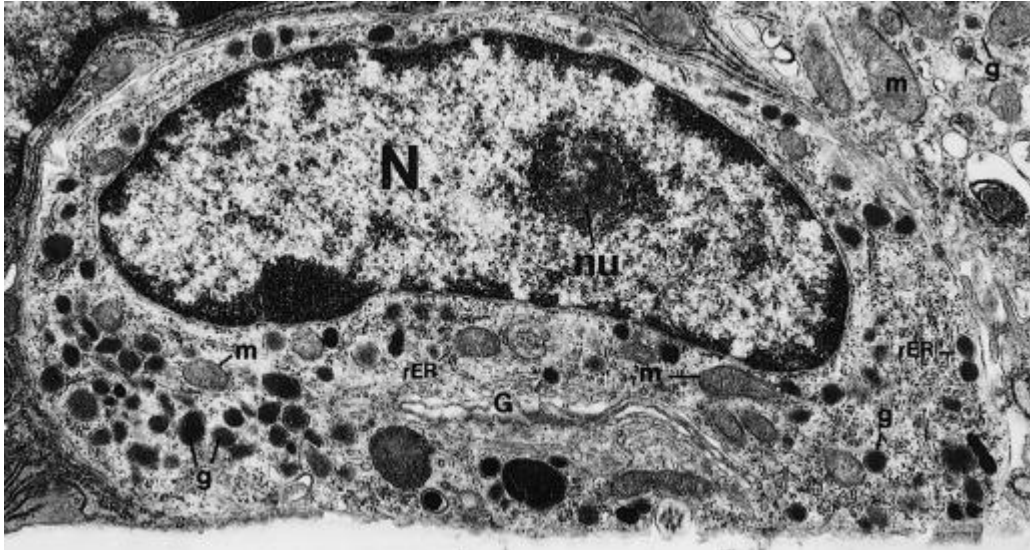


Figura 1. Célula neuroendocrina del estómago de ratón al microscopio electrónico. g: gránulos de secreción; G: aparato de Golgi; N: núcleo; Un: nucléolo; M: mitocondrias; RER: retículo endoplásmico rugoso. Fuente: Leslie P. Gartner PhD, *Textbook of Histology*, Capítulo 5, 99-126-e3. Fuente: Karam SF, Leblond CP. Identifying and counting epithelial cell types in the "corpus" of the mouse stomach. *Anat Rec*. 1992;232:231-246. Reprinted with permission from Wiley-Liss, Inc., a subsidiary of John Wiley & Sons, Inc.)

La porción terminal del axón alcanza una zona denominada área neurohemal, compuesta por capilares fenestrados, donde se liberan las hormonas directamente al torrente sanguíneo. En aquellas células que carecen de prolongaciones, la exocitosis se realiza directamente en el soma, como es el caso de las células B del páncreas¹².

Se pueden dividir en dos grupos, teniendo en cuenta si el polo apical de la célula llega a estar en contacto con la porción luminal del epitelio o no. Son de tipo abierto cuando el polo apical contacta con el lumen y de tipo cerrado si no es así. Ambas están reguladas por estímulos procedentes de la zona basal (nerviosos, hormonales o factores paracrinós/autocrinós). Las células de tipo abierto además reciben estimulación de los productos presentes en la luz como alimentos (en el caso del tracto digestivo) o sustancias volátiles (en el aparato respiratorio)¹⁴.

Además, su condición de células excitables les permite recibir impulsos nerviosos. Este proceso recibe el nombre de sinapsis y si la célula carece de ramificaciones puede realizarse dendrita-dendrita, dendrita-soma o soma-soma¹⁵. Sin embargo, al contrario que las neuronas, cuyas señales de transmisión duran segundos, las células neuroendocrinas precisan de un impulso de mayor duración (de segundos a minutos) y niveles elevados de calcio para llevar a cabo la transducción de señales¹². Por otro lado, también pueden transmitir señales eléctricas entre sí a través de las uniones GAP¹⁵.

Las uniones GAP son canales o poros en la membrana lipídica que conectan el citoplasma de dos células vecinas, permitiendo el paso bidireccional de iones (K^+ , Cl^- , Ca^{2+}), pequeñas moléculas (ATP, AMPc, IP3, glutamato) u otras moléculas de tamaño menor de 1 kD (como el microARN (miARNs)), de una célula a otra adyacente¹⁶. Este enlace no solo atraviesa la membrana plasmática de ambas células, sino que crea un pasaje intracelular burlando el espacio extracelular existente entre ambas. Cada unión está formada por dos hemicanales o conexones de forma hexagonal (uno de cada célula), junto con otras doce proteínas individuales. A su vez, los conexones están formados por seis conexinas

(Cxs)¹⁷, una proteína con cuatro dominios transmembrana que se encuentran unidos entre sí por dos bucles extracelulares (uno entre los dominios 1 y 2 y otro entre el 3 y 4). Presenta además un “loop” intracitoplasmático entre los dominios 2 y 3. Los extremos amino y carboxilo son también intracitoplasmáticos. Como forman parte de una amplia familia de proteínas, los conexones pueden estar compuestos por un mismo tipo de conexina (homoméricos), o por conexinas combinadas (heteroméricos)¹². Asimismo, hay que tener en cuenta que la diferencia en la composición de conexinas de cada hemicanal le otorga unas características biofísicas determinadas. Las uniones GAP participan en procesos de propagación y amplificación de cascadas de señalización que tienen como resultado el crecimiento y desarrollo celular, entre otras funciones¹⁷. **(Ver Figura 2)**

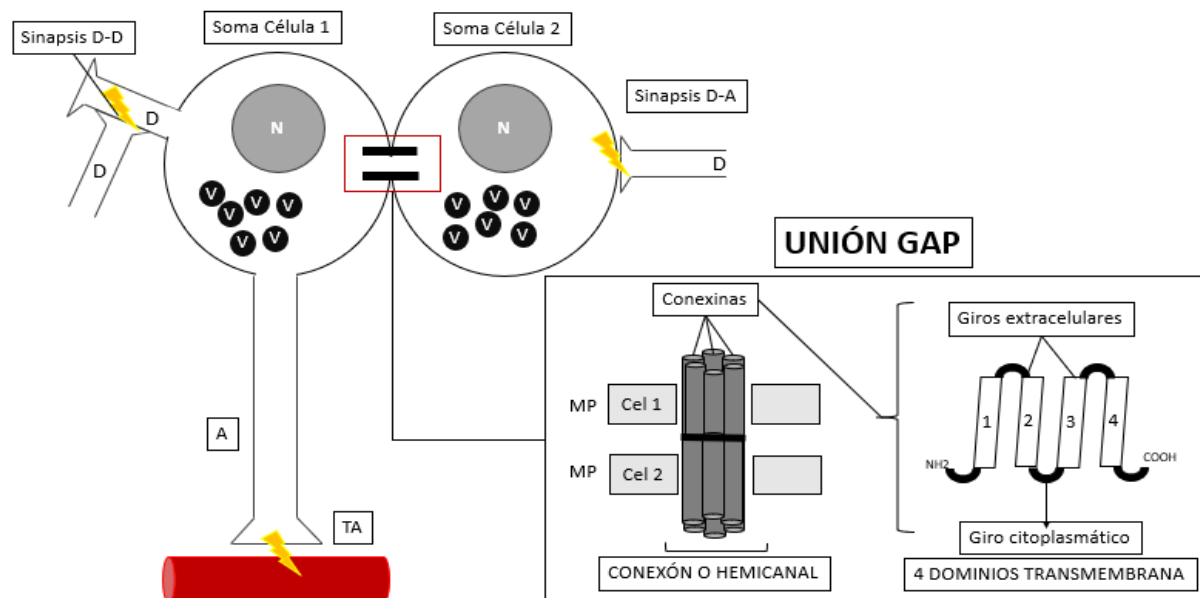


Figura 2. Representación esquemática de la morfología de la célula neuroendocrina; sinapsis y estructura de la unión GAP. Autoría propia. Basada en figuras de: Electrical Synapses and Neuroendocrine Cell Function. N.S. Magosky.2017. A: axon; D: dendrita; V: vesícula densa; N: núcleo; MP: membrana plasmática.

Asimismo, las células neuroendocrinas utilizan mecanismos de exocitosis para poder secretar el contenido vesicular al medio extracelular y para ejercer sus funciones. Esos productos pueden ser liberados al tejido conectivo, desde donde pasaran a la sangre, actuando así como como hormonas, o ejercer de factores paracrinicos en células diana (endocrinas, exocrinas, nerviosas o musculares) de la vecindad¹⁸. Algunas incluso han desarrollado procesos especializados para establecer dicho contacto. En algunos casos, las moléculas reguladoras pueden ejercer su acción en la propia célula secretora (mecanismo autocrino)¹⁸.

El proceso de exocitosis implica la fusión de las vesículas de secreción con la membrana plasmática y parece involucrar la misma maquinaria de proteínas de secreción dependientes de calcio que presentan los neurotransmisores clásicos como la acetilcolina o el glutamato¹⁹. De entre todas ellas destaca la sinaptofisina (SYN)²⁰, una glicoproteína integral de membrana que ha sido localizada específicamente en vesículas

neuronales con un contenido electrolítico, tanto en el sistema nervioso central (SNC) como en el sistema nervioso periférico (SNP), así como en diferentes células neuroendocrinas y neoplasia. Su capacidad para unirse al calcio puede indicar su participación en la formación de la vesícula sináptica y la exocitosis²⁰.

Al contrario de lo que se pensaba, cada célula sería capaz de secretar más de una molécula. La naturaleza química de estos productos es de dos tipos¹³:

- Esteroides: Producidos en el retículo endoplásmico liso y las mitocondrias. No se almacenan y se secretan directamente a medida que se producen.
- Péptidos y aminos: Se sintetizan en forma de precursores en los ribosomas adheridos al retículo endoplásmico rugoso.

Las técnicas de inmunohistoquímica han demostrado que la mayoría de los factores reguladores que producen las células del SNED son de naturaleza peptídica, pero también son capaces de secretar aminos u óxido nítrico (NO)¹³. Entre las principales proteínas secretadas por las células del SNED destacamos la cromogranina A y B, y la secretogranina II²¹. Todas ellas comparten las mismas propiedades, aunque su función exacta no ha sido determinada y parece que podrían actuar a modo de proteínas de almacenamiento, colaborando en el empaquetamiento de las hormonas y los neuropéptidos²². Otro buen marcador pan-neuroendocrino es la proteína de vesícula sináptica ²³ dado que se encuentra en todas las vesículas neuronales y neuroendocrinas. Su función es la de retener los neurotransmisores en su forma no difusible. Aunque su ultraestructura no ha sido explorada, los estudios con marcadores inmunológicos parecen indicar la presencia de esta proteína pegada a las vesículas de secreción²³.

Es importante destacar que el mecanismo de exocitosis varía según se trate de un tipo de molécula u otra. Los esteroides no precisan de almacenamiento y se liberan al espacio extracelular a medida que son sintetizados, al contrario que los péptidos que, una vez concluida la acción de las convertasas PC1-2-3), son almacenados en vesículas, junto con otras moléculas reguladoras, en forma de péptidos activos por el aparato de Golgi¹³. Es más, el mecanismo de exocitosis parece modificarse en función de las necesidades fisiológicas. El modo *kiss-and-run* permite la liberación únicamente de catecolaminas y otras moléculas de pequeño tamaño a través de un pequeño poro de fusión¹⁸. Por otro lado, en el modo *cavicapture*, la expansión del poro pone en marcha la liberación parcial de pequeñas proteínas¹⁸. En ambos casos, la forma del gránulo de secreción permanece intacta, al contrario que el modo *full fusion*, donde la membrana del gránulo se fusiona con la de la célula para liberar su contenido al exterior²⁴.

Inmediatamente tras la exocitosis, en otro lugar de la membrana plasmática se lleva a cabo el mecanismo inverso, la endocitosis, con el fin de mantener la superficie de la membrana plasmática, especialmente en la exocitosis completa. Además, la endocitosis permitiría el reciclaje de componentes de secreción que permanecen anclados a la membrana. Este hecho fue descrito por el equipo encabezado por Ceriodono²⁴ (2011), y ratificado por Bittner²⁵ (2013) en sus estudios sobre células cromafines, contradiciendo la idea preconcebida de que los componentes de las vesículas de secreción quedan desperdigados tras la exocitosis.

En condiciones basales, la endocitosis se lleva a cabo gracias a la clatrina, que forma unos “sacos” de membrana plasmática de aproximadamente unos 100 nm de diámetro¹⁸. Por lo que se ha observado, los eventos endocíticos mediados por clatrina no suelen superar estas medidas, lo que plantea la posibilidad de que las membranas de las vesículas de secreción puedan ser recuperadas por partes, en vez de como un todo. No obstante, cuando la actividad secretora aumenta, la clatrina es incapaz de compensar totalmente ese aumento en la longitud de la membrana plasmática, poniéndose en marcha la endocitosis masiva (*bulk endocytosis*)¹⁸, que corrige rápidamente el incremento de superficie mediante la invaginación de grandes fragmentos de membrana. A su vez forma compartimentos celulares similares a los endosomas²⁶.

Una vez en el interior de la célula, las vesículas recaptadas pueden seguir dos vías: la degradación lisosomal o el reciclaje¹⁸. En condiciones basales, predomina la segunda frente a la primera, no así en aquellas ocasiones donde existe una intensa actividad secretora²⁷. La principal diferencia con la recaptación de los neurotransmisores en las neuronas es que los gránulos, para poder ser reutilizados, precisan recargarse de proteínas en el aparato de Golgi¹⁸. (Ver **Figura 3**)

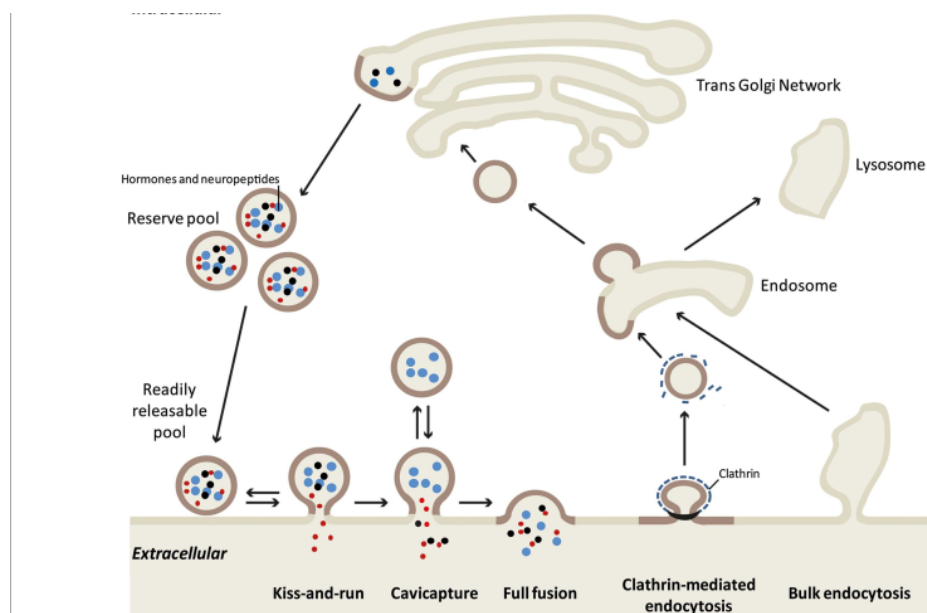


Figura 3. Representación esquemática de los diferentes mecanismos de exocitosis y endocitosis. Fuente: Gasman S, Gubar O, Tryoen-Tóth P, Bader M-F, Bailly Y, Croisé P, et al. Exocytosis and Endocytosis in Neuroendocrine Cells: Inseparable Membranes! *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4(October):1-6.

A pesar de todas estas características comunes, la propia definición del SNED hace imposible presentar un estudio que abarque todos los aspectos de este sistema desde una perspectiva integral (para así comprender toda su complejidad y amplitud), y que a la vez sea riguroso (detallando su desarrollo y funciones más importantes).

Por este motivo, ha sido necesario concretar el escenario para poder llegar a

conclusiones determinantes sobre el sistema neuroendocrino difuso. Sin ninguna duda, el SNED más investigado es el del aparato respiratorio y digestivo, habiéndose obtenido un mayor conocimiento de sus acciones fisiológicas gracias a los trabajos específicos enfocados a las posibles implicaciones clínicas.

En este sentido, las células neuroendocrinas del aparato digestivo han sido ampliamente estudiadas, atribuyéndoseles la síntesis de un gran número de péptidos y mediadores celulares. De hecho, recientemente las investigaciones han sido retomadas para conocer sus posibles conexiones con el SNC (formando el eje *brain-gut-axis*). Igualmente, las células del SNED pulmonar han sido objeto de estudio por su importancia al actuar como sensores de hipoxia, siendo sus receptores moleculares descritos al detalle, por ejemplo. También han aparecido publicaciones muy recientes rebatiendo algunos de los conceptos clásicos atribuidos a estas células, sobre todo en cuanto a las funciones de las células neuroendocrinas pulmonares solitarias (CNEP).

Por todo, y con el ánimo de presentar un trabajo estricto, este trabajo se centrará en el SNED del aparato respiratorio y del digestivo, haciendo hincapié en el número de células neuroendocrinas que los componen y en las diversas funciones que realizan en el organismo, actividades que requieren de una coordinación precisa, no solo entre sí, sino con otras estructuras (células y órganos).

CÉLULAS SNED EN EL APARATO RESPIRATORIO

Las estructuras anatómicas que conforman el aparato respiratorio tienen como función principal conducir y acondicionar el aire hacia el pulmón, concretamente al alvéolo, lugar donde se lleva a cabo el intercambio gaseoso. Más allá de esta función principal, la presencia de células neuroendocrinas en el epitelio permite a este órgano actuar como quimio- y mecanorreceptor, lo cual nos permite afirmar que también es un órgano sensorial²⁸.

Inmediatamente tras el nacimiento y en un fenómeno que parece ocurrir solo en humanos, la expansión de los pulmones produce un descenso proporcional del tejido endocrino (efecto dilucional) y es responsable de que el número de células neuroendocrinas experimente un descenso brusco²⁹.

El SNED pulmonar está formado por dos componentes: las células neuroendocrinas pulmonares aisladas (CNEPs o células de *Kutchinsky*) y los cuerpos neuroepiteliales (CNEs). Clásicamente, el grueso de las investigaciones se centró en los cuerpos neuroepiteliales dado que se pensaba que eran estos los que llevaban a cabo las funciones del SNED. Esta concepción probablemente se debiera a que el reducido número de CNEPs (<0.5% del total de células del aparato respiratorio)²⁸ junto con las limitaciones técnicas, dificultaron su visualización, limitando su caracterización completa y la asignación de funciones. En los últimos años esta interpretación ha experimentado un cambio gracias a los resultados obtenidos *in vivo* en conejos y ratones²⁸.

Células neuroendocrinas pulmonares aisladas (CNEPs)

Los datos recientes han confirmado que las CNEPs derivan del endodermo³⁰. Se trata de las primeras células en aparecer en el epitelio respiratorio, las cuales ya se pueden detectar en humanos, el día ocho del desarrollo embrionario y el día doce en ratones²⁸. En su desarrollo, intervienen fundamentalmente dos rutas metabólicas que involucran a la proteína ASCL1 y el receptor NOTCH, cuya alteración se traduce en cambios en la población de estas células²⁸. La ausencia de Ascl1 produce un descenso en el número de CNEPs, mientras que su sobreexpresión no parece aumentarlo. Paradójicamente, el inhibir la ruta del NOTCH, cuya función es a su vez inhibir el ASCL 1, sí que se traduce en un aumento de las CNEPs²⁸.

A través de trabajos realizados en ratones, el equipo encabezado por Cutz³¹ describieron su morfología. Son de tipo cerrado, con forma bipolar o estrellada, y presentan prolongaciones citoplasmáticas similares a las dendritas a lo largo de la membrana basal epitelial. Igualmente, las vesículas electrodensas de su citoplasma son de pequeño tamaño (entre 60-200 nm de diámetro) y están localizadas en el polo basal.

El equipo encabezado por Gu y Karp³² realizó un estudio con preparaciones de células epiteliales de vía aérea humana. En él se propuso que las CNEPs humanas podrían no ser homólogas a las descritas en los diferentes modelos animales como, por ejemplo, en roedores, donde estas células no expresarían canales iónicos sensibles al oxígeno y son más abundantes en tráquea y bronquios, aunque no en los alveolos. Triantafyllou³⁴ y su

grupo realizaron un estudio realizado en veinte laringectomías humanas, aislando CNEPs en la zona basal del epitelio en una proporción de 1:20. En él se sugiere que las CNEPs de la laringe de los vertebrados tienen algunas diferencias con respecto a las del pulmón. Así, por ejemplo, en los ratones los gránulos densos se localizan en el ápex; en los gatos y ranas se comprobó la existencia de gránulos subnucleares, así como microvellosidades apicales que alcanzan la superficie mucosa³⁴. Asimismo, las CNEPs laríngeas no migrarían para formar cuerpos neuroepiteliales³⁴.

En los últimos estudios realizados se han descubierto nuevas funciones importantes en estas células. Una de las más importantes novedades es su capacidad de actuar como progenitores celulares. En el año 2000, Reynolds³⁵ planteó como hipótesis la posibilidad de que las CNEPs pudieran diferenciarse a otros tipos celulares, como las células caliciformes. Posteriormente, en 2012, Song³⁶ lo ratificó al describir la diferenciación de estas células a células caliciformes y células ciliadas tras dañarlas con naftaleno. Al mismo tiempo, las CNEPs servirían como nicho para otros tipos de células progenitoras²⁸, aunque cómo se produce la regeneración de estas células se desconoce todavía.

Otra de las funciones descubiertas sería la capacidad de estas células de activar la respuesta inmune, en concreto la tipo 2³⁷. El equipo encabezado por Branchfield³⁸ usaron ratones *knock-out* para una familia de receptores llamada *Robo (-Roundabout-)*, observando que la ausencia de los mismos impedía a las CNEPs de estos ratones agruparse en CNEs, aumentando secundariamente el número de células inflamatorias en el pulmón neonatal. En una continuación de estos estudios, el equipo encabezado por Sui³⁹ describió que, ante la presencia de un alérgeno, las CNEPs producían más péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP -*calcitonin gene related peptide*-) – del cual hablaremos más adelante-, que a su vez elevaba el número de células linfoides innatas tipo 2 (CLI-2), disparando así la respuesta inmune tipo 2⁴⁰.

Por último, otra de las funciones atribuidas en estos años a estas células ha sido la capacidad de responder ante diferentes sustancias químicas volátiles, gracias a la expresión de receptores olfatorios. El equipo encabezado por Gu³² no pudo detectar la expresión de dos subunidades de estos receptores (CNGA 1 y 4) imprescindibles para la transducción de la señal olfatoria. Por este motivo sugirieron que la estimulación de dichos receptores olfatorios se llevaría a cabo mediante otras vías de señalización. Aparte de lo anterior, parecen ser capaces de detectar otros estimulantes (proteínas, partículas, etc.) pero se desconoce cómo.

Los conocimientos adquiridos en estas últimas investigaciones son solo la punta del iceberg en lo referente a unas células cuya fisiología parece ser mucho más compleja de lo que se traduce a simple vista. El campo de investigación quizás debería abordar prontamente estos aspectos tan importantes como no conocidos.

Cuerpos neuroepiteliales (CNEs)

A la octava semana de gestación en humanos (decimoquinta en ratones), las CNEPs migran hacia diferentes puntos del árbol bronquial para agruparse en “clústers” de unas veinticinco células, formando así los cuerpos neuroepiteliales. En este proceso, parece

ser clave la ruta de señalización molecular SLIT/ROBO⁴¹. La migración comienza cuando las CNEPs pierden su unión con la lámina basal del epitelio por la disminución de las proteínas de unión (ZO-1 y E-cadherina) y por el aumento del factor de transcripción mesenquimal, SNAIL. A continuación, se produce el “deslizamiento celular” entre el resto de células epiteliales, durante el cual, las células se van agrupando y recuperando sus uniones epiteliales. El proceso termina cuando llegan a las bifurcaciones bronquiales -CNEs nodales- o a zonas intermedias de la vía aérea -CNEs internodales-⁴².

Los cuerpos neuroepiteliales forman una unidad funcional compuesta por CNEPs, células “Clara-like” y terminaciones nerviosas. En esta asociación, todas las CNEPs parecen descansar sobre la membrana basal epitelial, interconectadas mediante uniones estrechas y de su polo apical parten unas largas microvellosidades, que penetrando a través de los poros estrechos entre células las comunican directamente con la luz de la vía aérea⁴³. (Ver Figura 4)

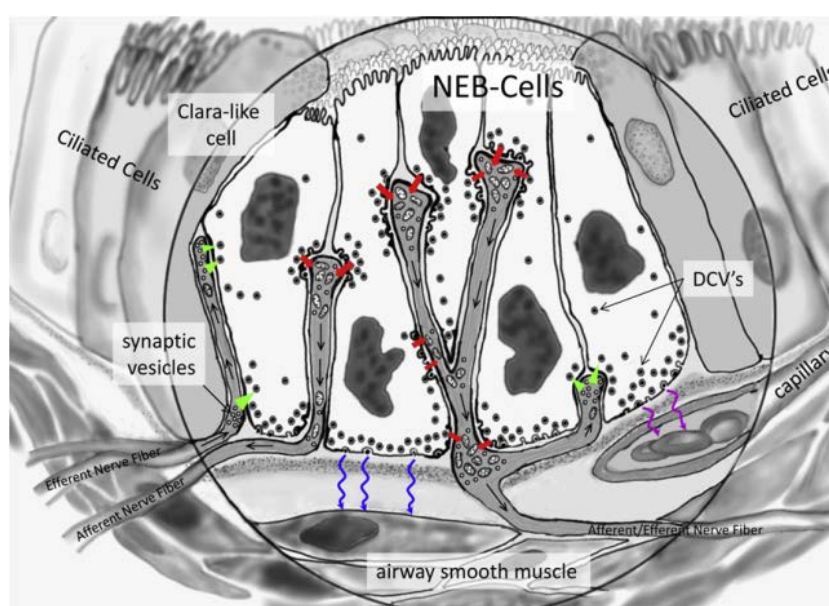


Figura 4. Representación esquemática de la unidad funcional que constituyen los CNEs. Fuente: Cutz E, Pan J, Yeger H, Domnik NJ, Fisher JT. *Seminars in Cell & Developmental Biology Recent advances and controversies on the role of pulmonary neuroepithelial bodies as airway sensors. Semin Cell Dev Biol* [Internet]. 2013;24(1):40-50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcdb.2012.09.003>

Las células “Clara-like” o variante de células de Clara (vCE), -llamadas así por su homología con la célula de Clara pulmonar, que es la encargada de secretar surfactante en el bronquiolo pulmonar-, forman una capa monoestratificada de células claras especializadas y más indiferenciadas, sobre las células neuroendocrinas⁴³. Igual que sus homólogas, secretan CCSP (proteína secretora de la célula clara), una proteína de la familia de las secretoglobinas cuya nomenclatura varía en función de los tejidos donde se ha descubierto: proteína de células claras específica de 10 kD (CC10); uteroglobina o proteína urina-1⁴³. Sin embargo, la función de las vCE no ha sido del todo establecida, aunque han sido presentadas como posibles células madre/progenitoras locales⁴⁴. Estas células serían capaces de diferenciarse a células neuroendocrinas, especialmente tras la liberación de CCSP y otras moléculas de señalización⁴³. Al mismo tiempo se les atribuyen funciones antioxidantes e inmunomoduladoras y se ha sugerido que pudieran actuar como anticarcinógenos y en la reparación epitelial⁴³. Dicha capacidad de reparación

epitelial se fundamenta en estudios en ratones, donde se midió la resistencia de estas células a la agresión con naftalina. Dicha resistencia vendría dada por la expresión del enzima CYP2F2, un miembro de la familia del citocromo P450 que metaboliza la naftalina en un producto muy citotóxico³⁴.

Por su parte, las fibras nerviosas se encuentran en gran número en la base, completando la unidad funcional.

Inervación de los cuerpos neuroepiteliales

Debido a su complejidad, y para llegar a una mejor comprensión de la inervación de los CNEs, es necesario que reparemos en ello de forma detallada. Por una parte, se ha dilucidado la compleja inervación que subyace bajo las células del SNED, gracias a los estudios de denervación (vagotomía), el rastreo neurológico, la inmunohistoquímica y las técnicas moleculares³¹. La inervación se ha estudiado principalmente en pulmones (primero en el desarrollo y posteriormente en adultos) de conejos, ratones y ratas. Esta inervación se iría produciendo de manera gradual, incrementándose durante la gestación, alcanzando su máximo en el periodo postnatal⁴⁵. Parece ser que las células neuroendocrinas en los pulmones en desarrollo están casi todas inervadas, cosa que no ocurre en las de los pulmones adultos (casi un tercio en conejos y un 58% en ratas)²⁸. Es más, estudios más recientes en ratones sugieren que solo los CNEs están inervados⁴¹, pero en humanos, se ha visto que eso no es así³². Y es que, no podemos más que esbozar la codificación, localización exacta y origen de las terminaciones en humanos, al carecer actualmente de investigaciones concretas.

El análisis ultraestructural muestra un cuerpo neuronal probablemente localizado en el ganglio vagal o la raíz dorsal y dos tipos diferentes de fibras nerviosas²⁸. Aunque las describamos por separado, en realidad, ambas parecen confluir en algunas secciones. La mayoría corresponden a fibras aferentes vagales, ricas en mitocondrias, pero cuyos terminales presentan pocas vesículas sinápticas³¹. Por su parte, las fibras eferentes muestran características contrarias, con escasez de mitocondrias y multitud de vesículas⁴³. Las terminaciones nerviosas aferentes penetran a través de la membrana basal, colocándose entre las células de los CNEs. De este modo se establecen contactos sinápticos, donde las vesículas de secreción se acumulan en unos engrosamientos cónicos cercanos a la membrana plasmática⁴³. Estas fibras también se localizan frecuentemente formando bucles por encima de los CNEs o en el espacio existente entre el ápex del CNEs y la cubierta de células clara like, sin llegar a alcanzar la luz de la vía aérea⁴³. Estas fibras aferentes vagales derivan del ganglio nodoso (o inferior)³¹. Se ha descrito la presencia de estas terminaciones nerviosas en diferentes especies animales⁴².

Las terminaciones nerviosas nitrérgicas en los CNEs de ratas son un ejemplo de que estas células también pueden estar en contacto con fibras nerviosas motoras. Las terminaciones liberan óxido nítrico (NO), que inhibe los receptores de los cuerpos neuroepiteliales ante los estímulos que no precisan de una regulación por parte del sistema nervioso central (SNC)⁴³. Por otro lado, en la periferia de los terminales nerviosos sensitivos, podemos encontrar fibras nerviosas eferentes capaces de llevar a cabo el mecanismo “axón reflejo”. En ausencia de control por el SNC, en ellas se transmite

el impulso sensitivo o se inicia la respuesta motora a través de neuronas locales⁴³. Estos dos sistemas evitan que los receptores estén continuamente transmitiendo señales “redundantes” al SNC, puesto que, durante la actividad normal, hay partes del pulmón que se encuentran sometidas a hipoxia. Este proceso es crucial para evitar una excesiva afluencia de señales por parte del SNC, generando una respuesta exagerada del pulmón en forma de hiperreactividad bronquial, vasoconstricción general pulmonar e hipertensión pulmonar (HP)⁴³.

Al mismo tiempo, de manera más infrecuente se han descrito terminaciones nerviosas con pequeñas vesículas sinápticas claras de tipo colinérgico. De ello se deduce que los CNEs no están todos en contacto con el mismo tipo de fibras, lo que explicaría su capacidad para realizar multitud de funciones⁴³.

Sin embargo, aunque el microscopio electrónico ofrece una buena caracterización morfológica, la propia limitación de la técnica impide obtener una visión general sobre la distribución de estas conexiones nerviosas, ya que solo podemos contemplar un limitado número de células simultáneamente. Por esta razón, el uso de la inmunohistoquímica de nuevo ha resultado esencial para el análisis integral de la inervación de los CNEs. Esta técnica ha permitido caracterizar los neurotransmisores almacenados en el interior de los gránulos densos, capacitando a los investigadores a diferenciar unas células de otras. Los marcadores celulares utilizados fueron aquellas moléculas expresadas constitutivamente en el citoplasma de estas células, por ejemplo, la glicoproteína 9.5 (PGP 9.5), la sinaptofisina (SYN), la enolasa neural específica (NSE) (34) y la proteína de vesícula sináptica 2⁴³.

Estos marcadores eran capaces de unirse tanto a las fibras como a los CNEs, haciendo imposible discriminar uno de otro. Esto fue resuelto con la introducción de la inmunohistoquímica múltiple, que además permitió comprobar que las fibras nerviosas expresan Na^+/K^+ ATPasa $\alpha 3$, calbindina, receptores TRAAK, P2X3, así como receptores para el glutamato (vGLUT), el ATP y el CGRP²⁸.

Desde su descubrimiento, los investigadores están defendiendo que los CNEs son capaces de responder a la hipoxia. Sin embargo, aún no existen evidencias directas de que las fibras aferentes vagales transmitan señales nerviosas en presencia de este estímulo. Décadas de experimentos electrofisiológicos han concluido que ninguno de los receptores caracterizados (de adaptación, rápida, pulmonares, bronquiales o de fibras C)³¹ aparentemente responden a la hipoxia y parece ser que serían las propias fibras en contacto directo con los CNEs, de manera local, quienes regularían la respuesta de estas células³⁴. Así como, por ejemplo, las fibras C (capaces de expresar CGRP, pero no receptores P2X3) son imprescindibles para la regulación del tono vascular pulmonar⁴⁶. **(Ver Figura 5)**

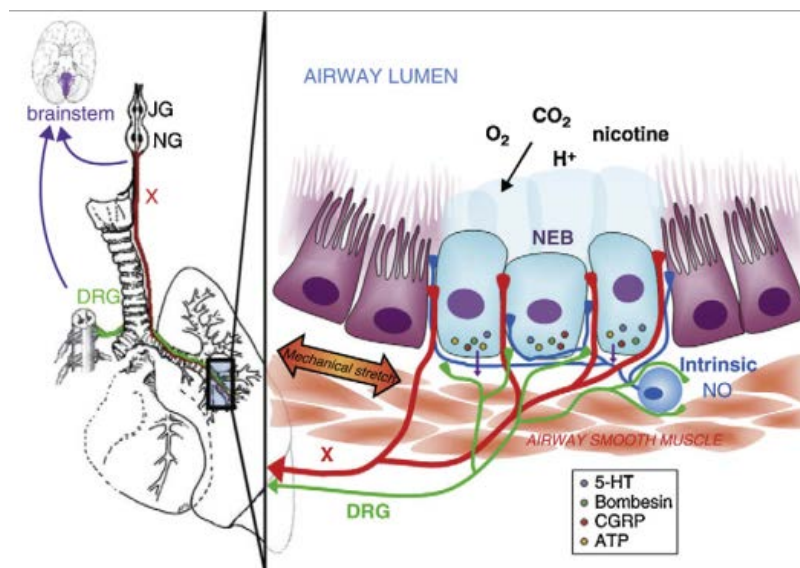


Figura 5. Resumen de la innervación de los CNEs. Fuente: Cutz E, Pan J, Yeager H, Domnik NJ, Fisher JT. *Seminars in Cell & Developmental Biology Recent advances and controversies on the role of pulmonary neuroepithelial bodies as airway sensors.* *Semin Cell Dev Biol* [Internet]. 2013;24(1):40-50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcdb.2012.09.003>.

En 2013 y con el fin de desentrañar el mecanismo de transmisión nerviosa en los CNEs, Cutz³¹ y su grupo trabajaron en dos abordajes experimentales: el primero se llevó a cabo tomando como referencia un estudio de neurotransmisión realizado en el cuerpo carotídeo. Para ello, usaron células sensoriales aisladas con sus correspondientes neuronas aferentes, observando que se establecían sinapsis funcionales entre los cuerpos neuroepiteliales presentes en el pulmón del conejo y las neuronas del ganglio nodoso. A su vez, contemplaron despolarización secundaria a la hipoxia y/o incremento de las descargas en las neuronas del ganglio nodoso próximas a los CNEs. En ambas, la respuesta de los CNEs pudo ser bloqueada por antagonistas específicos de serotonina, acetilcolina y receptores para purinas, lo que indica el papel de estas moléculas como neurotransmisores en la señalización de la hipoxia. El segundo análisis se realizó en animales intactos, pero apenas existe información sobre la transmisión nerviosa aferente de la hipoxia³¹.

En definitiva, aún son muchas las incógnitas sobre cómo se produce la trasducción de señales en los CNEs, aunque sabemos de la importancia de las diferentes conexiones que se van estableciendo a lo largo del desarrollo a la hora de realizar sus funciones fisiológicas.

Moléculas almacenadas en el interior de los gránulos electrodensos.

Las células neuroendocrinas pulmonares sintetizan sustancias biológicamente activas, que interactúan con el sistema nervioso autónomo, modulando la proliferación celular, vascular y el tono de la vía aérea⁴³. Estas moléculas se almacenan, por separado o de forma conjunta, en los gránulos densos presentes en su citoplasma, aun cuando los péptidos ejerzan efectos opuestos.

Entre otros, los principales neurotransmisores descritos por los investigadores son la serotonina (5-hydroxytryptamine; 5-HT); el péptido relacionado con el gen de la calcitonina; el péptido liberador de gastrina (GLP); el ATP y la acetilcolina³⁶.

Serotonina (5-HT)

Parece ser que la función de la serotonina es mediar en la excitabilidad de los CNEs cuando estos actúan como sensores de hipoxia³¹. La liberación de 5-HT en los CNEs se demostró gracias al uso de la amperometría (medición de la corriente eléctrica que pasa a tras de una disolución para producir oxidación/reducción del analito a estudio), en pulmones de conejo⁴³.

Para poder identificar esta monoamina, clásicamente se ha considerado el *GOLD STANDAR* la fluorescencia inducida por formaldehído (FIF), siendo sustituida en la actualidad por la utilización de anticuerpos específicos⁴³. Esto nos ha permitido detectarla en las primeras fases del desarrollo embrionario pulmonar, a pesar de que, en este periodo los cuerpos neuroepiteliales tienen muy pocas vesículas densas. A medida que se produce la organogénesis, aumenta aún más la positividad a esta sustancia, así como el número de vesículas³¹.

La capacidad de los CNEs para sintetizar y almacenar de manera activa esta sustancia se debe a la expresión de triptófano hidroxilasa. En las primeras fases del desarrollo embrionario pulmonar se puede detectar inmunorreactividad para este péptido, a pesar de que en esta etapa los cuerpos neuroepiteliales tienen muy pocas vesículas densas. A medida que se produce la organogénesis, aumenta aún más la positividad a esta sustancia, así como el número de vesículas³¹.

La concentración de serotonina varía de una especie a otra. En humanos y simios se expresa en gran cantidad, mientras que, por otra parte, es prácticamente indetectable en roedores⁴³.

Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)

El CGRP es un neuropéptido producido a partir del *splicing* alternativo del gen de la calcitonina (mecanismo molecular por el cual a partir de una misma cadena de ADN se obtienen varios ARNm)⁴⁷ y está ampliamente distribuido en el sistema nervioso, así como en las CNEPs y los CNEs⁴³.

A través de estudios *in vitro* se ha demostrado que es capaz de unirse a los receptores de músculo liso de los vasos pulmonares, induciendo su dilatación y pudiendo participar así en el mantenimiento de la presión pulmonar. Existen discrepancias acerca de si esta molécula podría intervenir como regulador, tanto en el aclaramiento mucociliar como en la secreción mucosa⁴³.

Péptido liberador de gastrina (GRP)

El GRP es un análogo de la bombesina (aislada en otros vertebrados) y, a pesar de haber sido hallada en el SNED pulmonar, su función principal principalmente ha sido estudiada en el aparato digestivo, donde es capaz de regular el ácido clorhídrico⁴³. Respecto al

pulmón, los autores han sugerido que puede actuar como una hormona reguladora y como factor de transcripción⁴³. Por la falta de estudios, este mecanismo de acción y su diana celular todavía no han sido bien caracterizados.

Acetilcolina

Actualmente solo existen evidencias indirectas de la presencia de acetilcolina en los CNEs por:

- Presencia de vesículas claras de acetilcolina en las terminaciones nerviosas eferentes en contacto con los CNEs⁴³.
- Demostración mediante inmunohistoquímica del transportador vesicular de acetilcolina en estas mismas terminaciones³¹.

Se ha descrito una alta presencia de esta molécula contenida en el interior de los gránulos densos de los cuerpos neuroepiteliales de ratones y ratas, así como su liberación por endocitosis tras llevarse a cabo la estimulación adecuada. La acetilcolina liberada sería capaz de producir broncoconstricción y vasodilatación local, un aumento del aclaramiento ciliar, así como de la secreción mucosa⁴³.

ATP

El ATP se encuentra en el citoplasma de los CNEs, como ha demostrado estudios que aplicaron fluorescencia con quinacrina (fármaco que se une específicamente al ATP)³¹. Se llevaron a cabo experimentos en roedores con el fin de esclarecer si el ATP podría modular la respuesta de los CNEs a la hipoxia. En *hámsters*, se observó, que el receptor P2X2 y P2X3 al unirse al ATP modulan el impulso sináptico. No obstante, contrasta con esta información el hecho de que en roedores no se expresen ninguno de estos receptores, mientras que en ratas solo se expresa P2X2⁴⁶. Esta información nos hace pensar que puede haber otros receptores implicados.

Otros neurotransmisores

Otros péptidos descritos son la encefalina, la sustancia P y el neuropéptido Y (NPY)⁴⁰, aunque sus posibles funciones en el pulmón no han sido aún establecidas. También se ha descrito la presencia del neurotransmisor GABA en las células neuroendocrinas pulmonares del ratón, pudiendo llegar a actuar de manera paracrina sobre las células epiteliales⁴³. Solo hay una referencia a la presencia de VIP en los CNEs humanos, actuando como broncodilatador al unirse al receptor tipo 2 (VIPR2)⁴³.

Funciones de los cuerpos neuroepiteliales

Los avances en la caracterización de los CNEs han permitido ir descubriendo nuevas funciones asociadas a estas células. La principal función reconocida es la de actuar como receptor sensorial en el pulmón, junto con los receptores pulmonares asociados a músculo liso (SMARs) y los receptores en pleura visceral (VPRs), los cuales no forman parte del sistema neuroendocrino difuso⁴³. Sin embargo, su fisiología no se conoce con exactitud. En la actualidad, se cree que los CNEs son sensores polimodales capaces de adaptarse a las diferentes etapas del desarrollo²⁸. Durante la organogénesis, es probable

que sean capaces de actuar como moduladores del crecimiento y la diferenciación de los pulmones. Tras el nacimiento, puede que intervengan en la adaptación neonatal, actuando como sensores del oxígeno mientras que en el periodo fetal y postnatal los CNEs servirían como nichos de células madre para la reparación del epitelio tras el daño. De manera adicional, en adultos, estas células serían capaces de actuar como sensores de la PO_2 , de la PCO_2 , el pH y otras sustancias como la nicotina³¹.

Con todo, en un intento de esclarecer su función, se han formulado dos hipótesis relacionadas con la presión parcial de oxígeno, debido a que su papel como sensores de hipoxia está bien establecido. Estas dos hipótesis no son mutuamente excluyentes, por lo que la fisiología de los CNEs podría implicar ambas teorías. La primera de ellas sugiere que, durante la transición del periodo fetal a postnatal, la función de los CNEs es la de modular la vasoconstricción inducida por la hipoxia producida al pasar la sangre de zonas menos a zonas más oxigenadas. Todavía carecemos de evidencia directa que apoye este supuesto³¹. La segunda hipótesis está fundamentada en una comparación de los cuerpos neuroepiteliales con las células del *glomus* carotídeo, encargadas de monitorizar los cambios en la sangre de oxígeno, dióxido de carbono y pH. La función de los CNEs sería detectar cambios en las presiones parciales de oxígeno y de dióxido de carbono en la luz de la vía aérea, y señalizarla por la vía vagal hasta el SNC para así modular la respiración. Esta función permitiría a los CNEs actuar como quimiorreceptores auxiliares al nacimiento, dado que en esa etapa el cuerpo carotídeo es funcionalmente inmaduro³¹.

Papel de los CNEs como sensores del oxígeno

Los principales avances en el papel de los CNEs como sensores del oxígeno se han producido gracias a los estudios llevados a cabo por el equipo del patólogo Ernest Cutz, que, por lo menos desde 1993 y en el ámbito del *Hospital for Sick Children*, ha identificado y caracterizado molecularmente el mecanismo por el que los CNEs son capaces de llevar a cabo este cometido. Sus trabajos han tomado como referencia los realizados en 1970 por Lauweryns⁴⁸, quien junto con su grupo demostró *in vivo* (conejos) la capacidad de estas células para monitorizar la concentración de gases en la vía aérea y que eran capaces de responder a la hipoxia aumentando la secreción de aminas. Igualmente, comprobaron que la degranulación se producía en situaciones de hipoxia, no hipoxemia.

Como se detalla en los trabajos de Cutz, los CNEs serían capaces de detectar bajas presiones parciales de O_2 (hipoxia) gracias a la presencia de canales Na^+ y K^+ voltaje dependientes³¹. La señalización de la hipoxia en estas células se lleva a cabo de manera similar a otras células neurosecretoras, como las presentes en el cuerpo carotídeo o la médula adrenal. Tras el estímulo se produciría la inhibición de los canales de K^+ sensibles al oxígeno, originando la despolarización de la membrana plasmática y la subsiguiente activación de los canales de calcio voltaje dependientes. La apertura de estos canales genera un flujo de calcio capaz de poner en marcha la exocitosis de serotonina y otros neuropéptidos³¹. Una vez secretada la serotonina, su papel sería el activar los receptores postsinápticos de las fibras nerviosas del ganglio nodoso, así como hemos descrito anteriormente, así como la activación de las propias CNEs vía autocrina o paracrina al unirse a receptores 5HT3, como también hemos descrito anteriormente. Dicha secreción, se ha descrito, mediante amperometría, al someter a los CNEs a una hipoxia

moderada-grave (P_{O_2} : 18-95 mmHg). Sin embargo, aunque también se han descrito autorreceptores para el ATP y la acetilcolina, parece ser que no se produce su liberación si se exponen los cuerpos neuroepiteliales a niveles medios (75 mmHg) o graves (p_{O_2} 20 mmHg) de hipoxia³¹.

Al mismo tiempo, se produce la inhibición de otros neurotransmisores, como sucede con el CGRP, cuya inmunorreactividad, en condiciones de hipoxia intermitente o crónica, aumenta en el interior de los CNEs. Por el contrario, en condiciones de normoxia se libera de manera continua, produciendo vasodilatación y manteniendo de este modo la homeostasis⁴³.

Las investigaciones más recientes del Dr. Cutz, datadas en 2013³¹ se han dirigido a analizar el mecanismo molecular, por el cual se produce la respuesta a la hipoxia tal y como hemos descrito anteriormente. Los estudios que desarrolló en ratones *Knock out* para el gp91phox demostraron una disminución en la capacidad de los CNEs de responder a la hipoxia tanto *in vivo* como *in vitro*, aunque no sucedió así en las células del cuerpo carotídeo o la médula adrenal. Gracias a estos trabajos, llegó a la conclusión de que el complejo molecular responsable de la respuesta a la P_{O_2} estaba formado por la NDPH oxidasa (NOX-2), unida a canales de potasio sensibles al oxígeno. A su vez, la NOX-2 estaría formada por una subunidad catalítica anclada a la membrana, llamada citocromo b558, que es un heterodímero integral de membrana (gp91phox; gp22phox) y subunidades reguladoras p47, p67 y rac2³¹.

Durante la normoxia, la NDPH oxidasa genera radicales superóxidos (ROS) a partir del oxígeno, los cuales son rápidamente transformados en peróxido de hidrógeno (H_2O_2), que actuará como segundo mensajero modulando la apertura de los canales de potasio sensibles al oxígeno. Esto se produce gracias a un residuo de cisteína, muy sensible a las reacciones de oxidación-reducción, que se encuentra situado en el extremo amino terminal (reacción oxidación- reducción). Sin embargo, durante la hipoxia, se reduce la producción de peróxido de hidrógeno, lo que conlleva el cierre de los canales de K^+ . Aunque no se conoce completamente la estructura molecular de estos canales de potasio, es evidente que su inactivación se llevaría a cabo mediante un mecanismo de “bola-cadena”, capaz de ocluir la apertura interna del canal³¹. Este hecho pone en marcha una cascada de reacciones que culminarán con la salida de neurotransmisores del interior de los CNEs. Además, se han identificado homólogos de la NDPH oxidasa (NOX-1, -3 y -4), también llamados oxidasas de “bajo rendimiento”, que comparten las mismas características y mecanismos de activación que la NOX-2. Y estarían presentes en las células madre de los CNEs³¹. **(Ver Figura 6).**

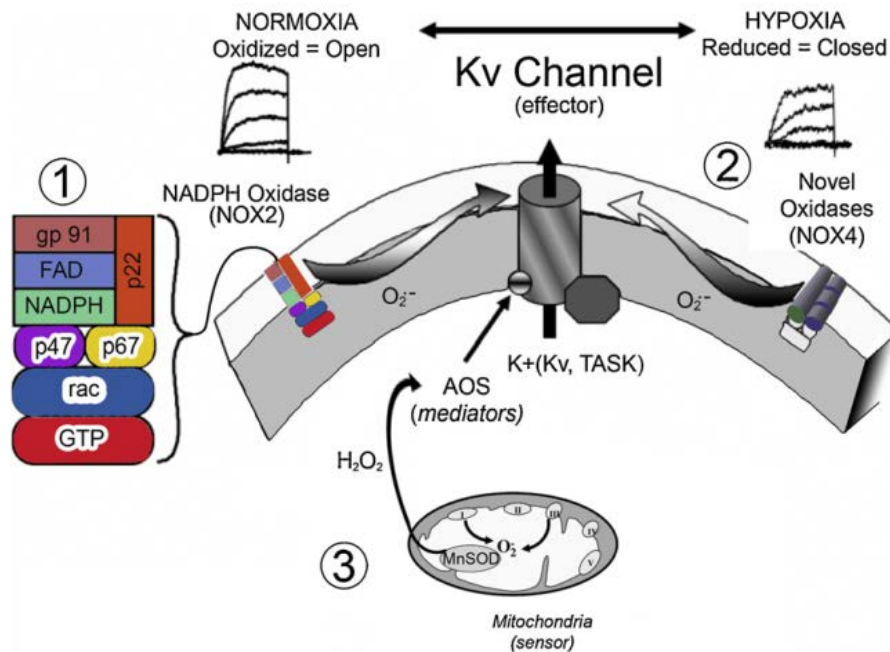


Figura 6. Representación esquemática del sensor de pO_2 junto con el complejo NADPH. Fuente: Cutz E, Pan J, Yeger H, Domnik NJ, Fisher JT. *Seminars in Cell & Developmental Biology* Recent advances and controversies on the role of pulmonary neuroepithelial bodies as airway sensors. *Semin Cell Dev Biol* [Internet]. 2013;24(1):40-50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcdb.2012.09.003>.

Aunque los estudios se han centrado en el complejo NADPH oxidasa, otros posibles receptores pueden estar implicados en la quimiorrecepción del oxígeno. Recientemente, la producción de GABA y sus receptores han sido descritos en cuerpos neuroepiteliales de ratones y monos, pudiendo ejercer como autorreceptores⁴⁹. Los efectos del GABA están mediados por receptores ionotrópicos GABA A, GABA C, y el receptor metabotrópico GABA B. Recientes estudios en pulmones de ratón, utilizando la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), han revelado que el ARN mensajero (ARNm) es capaz de codificar las subunidades del receptor GABA B necesarias para formar un receptor funcional R1 y R2⁴⁹. Los receptores GABA A y beta-3 se han hallado en las células de los cuerpos neuroepiteliales de los primates⁵⁰.

Papel de los CNEs como sensores de pCO_2 e hidrogeniones

Se han descrito la capacidad de los cuerpos neuroepiteliales de responder a cambios en los niveles de pCO_2 e hidrogeniones, aumentando la apertura de canales de calcio y por ende, la exocitosis, en estudios *ex vivo* realizados en cultivos celulares⁵¹.

Esto se corroboró más tarde, cuando se comprobó que la hipercapnia y la acidosis aumentan la liberación de serotonina en CNEs de conejos y células tumorales. Esta respuesta se reducía notablemente cuando se inhibía la anhidrasa carbónica con acetazolamida³¹. Se desconoce cuál sería el papel de la anhidrasa carbónica en este proceso. Sin embargo, durante el periodo neonatal, en las células del cuerpo carotídeo o de la médula adrenal se expresa gran cantidad de esta sustancia, lo que sugiere que el mecanismo de quimiorrecepción pudiera ser similar³¹. Esta misma observación se ha contemplado en diferentes especies animales, lo que sugiere una conservación

funcional evolutiva²⁸.

La nicotina como factor estimulador de los CNEs

La detección de receptores de acetilcolina en las células neuroendocrinas pulmonares fue sugestiva de una implicación directa de la nicotina o sus derivados (nitrosaminas) en cambios en el SNED pulmonar. Cabe destacar que, en modelos animales, la caracterización ultraestructural de los CNEs demostró la liberación de vesículas densas tras la estimulación con esta sustancia⁴³.

Papel de la tensión mecánica como factor estimulador de los CNEs

Durante la embriogénesis, las fuerzas físicas y los movimientos respiratorios juegan un papel fundamental en el desarrollo del pulmón. En 2005, el equipo encabezado por Pan (del cual Cutz formaba parte)⁵² estudió, en pulmones de fetos de conejos, la respuesta de los CNEs sometidos a estiramiento cíclico sinusoidal (simulando el ambiente intraútero). La estimulación de los canales mecanosensitivos producía la liberación de serotonina. Dicha estimulación, llevada a cabo en ratones, mediante la aplicación de una solución hipoosmótica, resultó en un aumento de la liberación de calcio por estas células⁵³.

El canal Piezo2, responsable de la propiocepción, se expresa tanto en las fibras vagales como las CNEPs que constituyen los cuerpos neuroepiteliales. De este modo, se demuestra su capacidad para responder a la tensión mecánica. Aunque solo la inactivación del canal presente en las fibras vagales parece tener importancia transición respiratoria neonatal⁵⁴.

CÉLULAS SNED EN EL APARATO DIGESTIVO

Las células enteroendocrinas (CEEs) se encuentran a lo largo del epitelio del tracto gastrointestinal desde el estómago hasta el recto. Su diversidad, en cuanto a tipos celulares y productos de secreción, las convierte en elementos cruciales en la regulación de funciones como la ingesta, la motilidad, la absorción de nutrientes y el control de la liberación de insulina.

Características comunes de las CEEs

Morfología

Se han descrito al menos trece tipos diferentes de CEEs en el aparato digestivo. En su diversidad, la localización en los diferentes órganos juega un papel importante, puesto que influirá en la activación de genes y posterior diferenciación de estas células⁵⁵. Al mismo tiempo, cada CEEs presenta características individuales que le permitirán llevar a cabo su función. Sin embargo, a nivel ultraestructural comparten las mismas características que otras células del SNED, como la secreción paracrina, endocrina y neurocrina (neurotransmisores), aunque el tamaño de los gránulos densos varía según el tipo de célula¹⁴.

Los investigadores parecen coincidir en que en un mismo órgano se pueden encontrar CEEs tanto de tipo abierto como cerrado⁵⁶. Mientras que estas últimas no presentan características especiales, las de tipo abierto tendrían una morfología alargada, en forma de “cuello de botella”, y contarían con pequeñas vellosidades en el polo apical en contacto con la luz intestinal. La existencia de estos procesos apicales parece indicar que la presencia en el tubo digestivo de diferentes nutrientes influirá en la activación de estas células⁵⁵. Además, en su membrana basal presentan unas terminaciones similares a los axones cargados de vesículas, y circulando por debajo del epitelio, que aumentan de longitud desde el intestino proximal a distal. La localización y anatomía de estos procesos sugiere que pueden actuar, vía receptores específicos, como sensores de los nutrientes absorbidos y transmitir dicha información a las terminaciones nerviosas⁵⁷.

Como el resto de células epiteliales del aparato digestivo, las CEEs se renuevan constantemente, cuestión que no sucede en la mayoría de células endocrinas. Su vida media varía de una localización a otra, siendo de un máximo de diez días en el duodeno, hasta sesenta días en el íleon y el colon y cuatro meses en el estómago⁵⁶.

Origen

Clásicamente, se pensaba que las CEEs derivaban de la cresta neural, por lo que se las denominó células neuroendocrinas. En la actualidad, ya se sabe que derivan del endodermo, al igual que el resto del aparato digestivo (salvo boca y faringe)⁵⁶.

Durante el desarrollo embrionario, la expresión de diferentes factores de transcripción permite a las células madres pluripotenciales LGR5 positivas, ubicadas en las criptas intestinales, diferenciarse a los tipos de células epiteliales (enterocitos, células caliciformes, CEEs, Paneth, células germinales y puede que también las células M y las *cup cells*)⁵⁶. El análisis en ratones de CEEs productoras de GIP y GLP-1 reveló la

implicación de hasta veintinueve factores de transcripción diferentes, poniendo de manifiesto la complejidad de este proceso. Sin embargo, los investigadores coinciden en que dichos factores se expresan atendiendo a un patrón temporal y espacial específico. En los que destacan, el *NOTCH*, el *DELTA 1*, el *DELTA 4*, el *MATH1/ATOH1* y la *neurogenina 3*⁵⁸.

Como sucede en el aparato respiratorio, la presencia del factor *NOTCH* es fundamental para el desarrollo de las CEEs. En los experimentos en ratones, la activación de este factor aumenta la expresión de *HES 1*, capaz de inhibir a los genes que regulan la diferenciación de las CEEs. El déficit de *HES 1* provoca una excesiva diferenciación a la mayoría de las células enteroendocrinas, salvo aquellas localizadas en el páncreas endocrino, hecho que demuestra su papel en este proceso⁵⁹.

Al mismo tiempo, la *neurogenina 3 (NEUROG 3)* es indispensable en el desarrollo de las células del SNED intestinales. La importancia de este factor se corroboró mediante el análisis de biopsias intestinales humanas y el uso de ratones *Knock out*, que tenían mutaciones funcionales del *NEUROG3*⁵⁶. El resultado de la ausencia total de *NEUROG3* es un fallo completo del desarrollo de las células neuroendocrinas del intestino delgado y grueso. Inmediatamente tras su expresión, la CEEs intestinales producen una gran variedad de factores de transcripción diferentes: *neurod1*, *isl1*, *pdx1*, *nkx6-1* y *nkx2-2*⁵⁶. La mayoría de los genes que codifican estos factores se solapan con otros producidos durante el desarrollo de los islotes pancreáticos, reflejando el origen común de las células neuroendocrinas pancreáticas e intestinales desde el epitelio intestinal primordial. Sin embargo, la carencia de *neurogenina 3* en el estómago no disminuyó la población de células CE del cuerpo, las ECL y algunas productoras de grelina y SST, lo que hace suponer que su origen depende de otra célula madre diferente⁵⁶.

Cambios en las redes de diferenciación pueden alterar las poblaciones de CEEs, como se ha ejemplificado en ratones *knock out* para el factor *PDX1*⁵⁶. Dicha pérdida conlleva una disminución en el número células G gástricas y K duodenales, aunque no sucede lo mismo con las EC. De la misma manera, la pérdida de los factores *Gata4* y *Rfx6* se traduce en una disminución en el control de la secreción de GIP⁵⁶. Asimismo, la manipulación de la red de transcripción puede tener trascendencia clínica, al estimular la expresión de genes que normalmente estarían quiescentes, como ocurre con el gen implicado en la codificación de la insulina⁵⁶. Por último, una vez producida la diferenciación de las CEEs, migrarían a través del eje de la vellosoidad intestinal hacia sus diferentes localizaciones en el epitelio del tracto digestivo.

Plasticidad.

Es interesante reflexionar acerca de cómo factores externos como la dieta o los tratamientos médicos/quirúrgicos pueden influir en la diferenciación de las CEEs, que a su vez podría tener implicaciones para la salud.

Diversos estudios en ratones han investigado que las modificaciones llevadas a cabo en la dieta pueden modificar el número de CEEs. En los estudios en donde se alimentó a los ratones con una dieta rica en grasas obtuvieron resultados diversos dependiendo del método utilizado para cuantificar las CEEs. Algunos de ellos evidenciaron una

disminución en la densidad de células enteroendocrinas intestinales productoras de GLP-1, SCT y CCK, así como una reducción en la expresión de factores de transcripción codificados por la *NEUROG3* y la *NEUROD1*⁵⁶. Por otra parte, otras describieron un incremento en el GIP, pero no observaron cambios en la densidad celular. La fibra dietética parece ser otro componente capaz de modificar las CEEs y estudios llevados a cabo en ratones obesos por la deficiencia de leptina, a los que se les sometió a una dieta alta en fibra, mostraron un aumento en la densidad de células L colónicas⁵⁶.

Aparte de la dieta, los procedimientos quirúrgicos parecen ser capaces de modificar las poblaciones de células enteroendocrinas. Tanto en modelos animales como en humanos la realización de un *bypass* gástrico provoca un aumento dramático de las concentraciones postprandiales de GLP-1 y PYY⁵⁶. Este hecho puede deberse al incremento en el número o la capacidad secretora de las células L cuando ese produce a su vez una elevación en el flujo de nutrientes a zonas del intestino con una mayor densidad de las mismas. Al mismo tiempo, el análisis del número de CEEs y su porcentaje en ratas después de la cirugía en Y de Roux ha revelado pequeños cambios en las densidades de las diferentes poblaciones de estas células, incluso en aquellas áreas no expuestas a los nutrientes⁵⁶.

Tipos de CEEs: localización, secreción y función.

La clasificación tradicional de las CEEs se basa en la premisa de que cada célula era capaz de sintetizar un solo tipo de péptido (una célula – una hormona). Esta descripción comenzó a cuestionarse cuando, al realizar estudios en ratones transgénicos CCK-eGFP, los investigadores observaron que las células enteroendocrinas del intestino expresaban conjuntamente seis péptidos funcionales diferentes: CCK, GIP, GLP-1, secretina, PYY y neurotensina⁶⁰. Con los resultados obtenidos en estos trabajos, y con el fin de demostrar que la coexpresión de hormonas también ocurría en las otras células del SNED digestivo, se llevaron a cabo estudios en las células K, L, I, así como en las productoras de grelina, las EC y las ECL. Sus conclusiones afirmaron con rotundidad que la mayoría de los factores de transcripción se coexpresan en las células del SNED digestivo⁶⁰.

La descripción de sus células del SNED digestivo han sido seleccionadas para llegar a un mejor análisis y conocimiento de las mismas. Para ello, se han determinado los siguientes criterios científicos: su localización anatómica, sus características esenciales y las de sus receptores, su secreción peptídica principal (mencionando otras posibles localizaciones), así como sus funciones básicas. De este modo, obtendremos los datos suficientes para obtener un conocimiento concreto de los componentes principales del SNED ubicado en el tracto digestivo.

Estómago (Ver Anexo 1)

En el estómago podemos encontrar cuatro tipos de CEEs: las células similares a las enterocromafines (*-enterocromafin like-* o ECL), las células D, las células G y las P/D1 (llamadas X/A en ratones). Salvo las células G, el resto son de tipo cerrado⁶⁰.

Fondo gástrico.

La célula predominante en la mucosa oxíntica del *fundus* gástrico es la ECL y su función principal es la de regular la secreción de ácido clorhídrico y somatostatina. Para ello, libera histamina junto con los mastocitos presentes en la mucosa, uniéndose al receptor H2 en la célula parietal y la H3 en la célula D, aumentando así la secreción de HCl y disminuyendo la de somatostatina respectivamente⁶¹. El mecanismo de control de la secreción no ha sido del todo establecido, pero hay evidencias a favor de una posible regulación a través de las fibras vagales⁶².

La leptina es una hormona anorexigénica (produce saciedad) que actúa junto con otros factores en el SNC en la regulación del apetito y se produce principalmente en los adipocitos⁶³. En los últimos años, los investigadores Cammisotto y Bendayan⁶³, gracias al uso de la inmunohistoquímica, han descrito la existencia de células endocrinas y exocrinas en la mucosa gástrica, concretamente en el *fundus* gástrico, capaces de secretar leptina. Su secreción se realiza conjuntamente con el receptor soluble de la hormona y el pepsinógeno contribuyendo así al aumento de los niveles de leptina tras la ingesta. Estos mismos patólogos⁶³ describieron que la leptina gástrica se vehiculiza hasta el duodeno, donde regula la absorción de nutrientes, la secreción mucosa, la motilidad intestinal y la inflamación, al unirse al receptor en la membrana apical y basolateral de los enterocitos. Para concluir, la regulación de esta leptina depende de la ingesta y la acción de otras hormonas, como la secretina, la CCK o la insulina⁶³.

Cuerpo.

Las células P/D1 constituyen el 20-30% de las células oxínticas del cuerpo gástrico, aunque también en este segmento podemos encontrar en menor medida ECLs. Su principal producto de secreción es un péptido de 28 aa, la grelina, cuyo gen se ubica en el brazo corto del cromosoma 33⁶⁴. La grelina acilada (GA) es la hormona biológicamente activa, producida cuando la enzima O-acetiltransferasa (GOAT) le añade una molécula de ácido octanoico. Una vez acilada, es capaz de unirse a un receptor acoplado a proteínas G, perteneciente a la misma familia que el de la neurotensina, la motilina, la neuromedina y el receptor GPR39⁶⁴. Se han identificado dos isoformas del receptor, de las cuales solo el tipo 1 es funcionante. Asimismo, la adición de esta cadena lipídica tiene una gran trascendencia funcional, ya que permite la traslocación de la hormona hacia la barrera hemato-encefálica. De este modo se facilita su interacción con el receptor hipotalámico y estimula la liberación de la hormona de crecimiento (GH)⁶⁴.

Al mismo tiempo, le permite actuar como hormona orexigénica (estimuladora del apetito). Esta función es independiente de su efecto en la secreción de GH y hasta hace poco se creía que era la única hormona con secreción periférica capaz de llevar a cabo esta acción en el SNC⁶⁴; la leptina, la motilina y el péptido similar a la insulina 5 (INSL5) también son capaces de realizar esta función⁶⁵. La estimulación del apetito se produce gracias a la activación vía vagal de las neuronas del núcleo arcuato y a la unión de la hormona con su receptor en el hipotálamo. Entonces, se produce un aumento en los niveles de neuropéptido Y y AgRP, lo que favorece la ingestión de alimento⁶⁴.

En la actualidad se están describiendo nuevas funciones de esta hormona. Estudios realizados en ratones, en los que se les administró grelina de manera exógena⁶⁴, mostrando su posible papel en la estimulación de la secreción de HCl, en el control de la

motilidad intestinal, en la regulación del peso corporal, en la regulación de la proliferación celular (inhibiendo la apoptosis), así como participando en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos⁶⁴. Por otro lado, los autores han sugerido que la grelina desacilada es capaz de llevar a cabo las mismas las funciones que la acilada, además de regular la temperatura corporal y la atrofia muscular. No obstante, estas posibles acciones aún no han sido del todo concretadas⁶⁴.

Antro.

Las células G tienen forma piramidal y secretan gastrina en respuesta a la presencia de aminoácidos en el lumen gástrico. Se ha detectado también inmunorreactividad para esta hormona en el SNC y SNP, hipófisis, glándula adrenal, el tracto genital y respiratorio⁶². La gastrina se secreta en forma de un precursor de 101 aa, que es procesado para formar varias moléculas activas, como la G-34, G-17 y la G-14, las cuales son capaces de ejercer sus acciones al unirse al receptor de gastrina/CCK2 (CCKBR), presente en las ECL de la mucosa oxíntica⁶⁵. Este acoplamiento estimula la liberación de histamina en estas células, y a su vez la secreción de HCl por parte de la célula parietal, como hemos mencionado anteriormente. Al mismo tiempo, la propia hormona puede estimular directamente la célula parietal por el mismo receptor⁶⁵.

Las acciones de la progastrina y la gastrina glicina extendida están menos definidas, pero se cree que actúan regulando el crecimiento y la diferenciación del tracto gastrointestinal. La gastrina amidada actúa como factor trófico en la mucosa oxíntica del estómago, estimulando la proliferación tanto de células parietales como de ECL⁶⁵.

Píloro.

Las células D abundan en esta última porción del estómago, aunque también las podemos encontrar en el intestino delgado y en el páncreas. El principal péptido que producen es la somatostatina (SST), en concreto la isoforma 14-SST, cuya función principal es la de inhibir la secreción de péptidos a lo largo del tubo digestivo, incluyendo la secreción exocrina y endocrina pancreática y la gástrica⁶². Fuera del tubo digestivo, esta hormona es capaz de regular la degradación del beta amiloide cerebral, modulando la acción de la neprilisina. Se han descrito cinco receptores diferentes que se expresan en los tejidos de manera específica (SSTR1-5), el tipo 2 está implicado en la secreción de los islotes pancreáticos, mientras que el 4 regula la respuesta inflamatoria⁶⁵.

Intestino

Las células enterocromafines (CE) están ampliamente distribuidas por todo el tracto digestivo, aunque la mayoría de ellas se localizan en el intestino, llegando a constituir hasta el 70% de células del SNED en el intestino delgado y hasta el 40% en el grueso⁵⁵. Su tamaño es de aproximadamente ocho micrómetros, son de morfología triangular o piramidal y el tamaño de sus vesículas de secreción oscila entre 150 y 500 nm⁵⁵.

Estas células producen el 90% de la serotonina del organismo y lo hacen en respuesta a la presencia de sustancias químicas en la luz intestinal, la estimulación mecánica, la acción de neurotransmisores, otras hormonas digestivas o mediadores de la inflamación⁶⁶. Las funciones de esta hormona son muy variadas. Entre todas destacan la

de promover eventos propulsivos en el intestino delgado y grueso, aumentar la secreción de agua y electrolitos, incrementar la reacción inflamatoria, la inducción de la náusea y el vómito en respuesta a la ingesta de toxinas, la regulación de la obesidad, el control de la secreción enzimática pancreática, la inhibición de la formación de hueso, la modulación del apetito, la inhibición del vaciamiento gástrico y el control del crecimiento de las células de la mucosa⁶².

Aparte de la serotonina, estas células también son capaces de sintetizar taquicinas; una familia de moléculas constituida por la sustancia P, la neuroquinina A y la neuroquinina B. Estos péptidos se expresan también en las neuronas de los plexos mientérico y submucoso, así como en el SNC, en el SNP, en la piel, el aparato respiratorio, en los órganos sensoriales y en el tracto urogenital⁶².

Se han descrito cuatro receptores para las neuroquininas (NK1-4). De manera selectiva, la Sustancia P se une al receptor NK1, la neuroquinina A al NK2, mientras que la neuroquinina B se acopla al receptor NK3 y 4 (este último parece ser una variante del receptor 3, más que un nuevo receptor como tal)⁶⁵. La afinidad con estos receptores es importante para llevar a cabo la modulación de la motilidad intestinal, promoviendo la peristalsis al estimular de manera simultánea a las células intersticiales de Cajal (NK1), las células musculares lisas (NK2) y las neuronas entéricas (NK3). Por el contrario, esta misma interacción induce la liberación de moléculas como el NO y el VIP, y la activación noradrenérgica, inhibiendo la motilidad intestinal⁶⁵.

Las células productoras de VIP también se encuentran esparcidas por el epitelio intestinal. Se trata de un péptido de veintiocho aa perteneciente a la misma familia de neurotransmisores/neuromoduladores del sistema nervioso entérico, como son el PACAP, el péptido histidina-isoleucina y el péptido histidina-metionina⁶⁷.

El VIP es uno de los neuropéptidos más abundantes en el cuerpo humano y se secreta en cantidades significativas, tanto en el tejido nervioso como en los tejidos periféricos⁶⁸. En el tracto digestivo induce la relajación de los esfínteres (esofágico inferior (EEI), Oddi y anal). Asimismo, en el intestino delgado facilita la secreción de agua y electrolitos, en el estómago inhibe la secreción gástrica, y en el páncreas facilita la secreción enzimática y de bicarbonato⁶⁷. De la misma manera al unirse al receptor VPAC2, activa a la proteína quinasa A (PKA), con lo que estimula la secreción de insulina y glucagón en el páncreas endocrino, influido por un mecanismo glucosa dependiente⁶⁹.

Intestino Delgado (Ver Anexo 2)

Otras poblaciones de CEEs, junto con los otros tipos celulares, se pueden encontrar en el intestino delgado, ya sea en el duodeno/yeyuno proximal o el íleon. La mayoría de las hormonas producidas por ellas ejercen sus efectos en el periodo postprandial, favoreciendo la absorción de nutrientes, la secreción enzimática y la motilidad en el intestino, mientras que en el estómago exhiben el efecto contrario.

Duodeno y yeyuno proximal: las células S, I, K y M.

La célula S produce secretina, un polipéptido de 27 aa⁷⁰, cuando el quimo alcanza el duodeno. Esta hormona lleva a cabo sus funciones cuando se une con gran afinidad a su

receptor⁷¹, estimulando la secreción pancreática/biliar (enzimática y de agua y bicarbonato), e inhibiendo la liberación de gastrina (y por tanto de HCl), la de pepsinógeno y el vaciamiento gástrico⁶². Dicho receptor pertenece a la misma familia que el del glucagón y parece expresarse en el páncreas fetal, aunque el papel de esta hormona sobre este órgano aún no ha sido esclarecido⁶⁵.

Esta hormona también se produce en el hipotálamo, concretamente en el núcleo arcuato y paraventricular, donde tiene un efecto anorexigénico. Esta premisa se corroboró en parte gracias a los estudios llevados a cabo con la administración exógena de secretina en ratones⁷¹.

En 2018, el equipo encabezado por Li⁷² propuso que la función anorexigénica de la secretina podría llevarse a cabo a través del eje tejido adiposo pardo – cerebro, gracias a la termogénesis inducida por la ingesta. Este proceso supone el consumo del 10% de la energía diaria y se define como el incremento en el gasto energético causado por la digestión, la absorción y el almacenamiento de los nutrientes, así como la activación de la respuesta simpática⁷². Dicho grupo investigador⁷² propuso que, tras la ingesta, la secretina se une a sus receptores en el tejido adiposo pardo, los cuales producen calor (y probablemente adipocinas) que el cerebro es capaz de detectar. De esta manera, el hipotálamo genera una respuesta saciante al disminuir los niveles de NPY y AgRP y al aumentar el POMC. En el proceso investigador observaron que el receptor de la secretina se expresaba en gran medida en el tejido adiposo pardo interescapular. Al mismo tiempo, describieron que su expresión se incrementaba al cultivar dichos adipocitos pardos en presencia de secretina. Tras estas conclusiones, continuaron el estudio con modelos *in vivo*. En un primer momento se realizó en ratones, donde la administración exógena de esta hormona incrementaba la producción de calor. Asimismo, gracias al uso del FDG-F18- PET/TC, comprobaron que este mismo hecho ocurría en los seres humanos⁷². **(Ver Figura 7)**

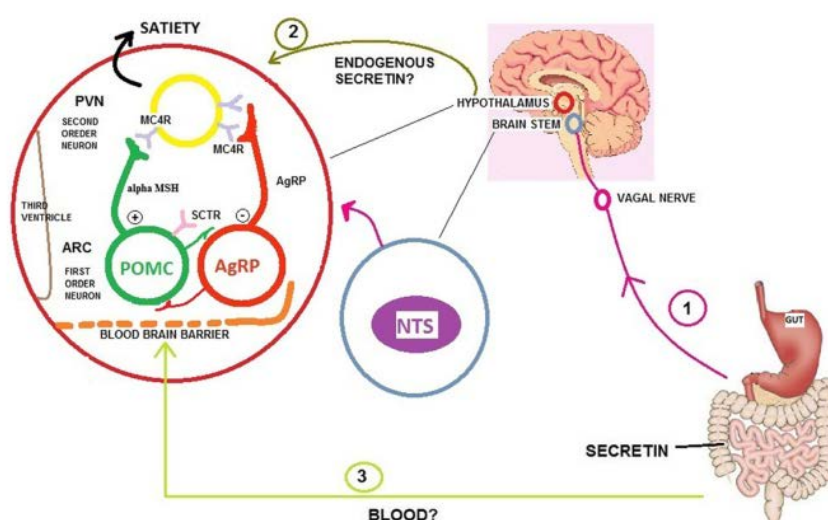


Figura 7. Esquema del posible mecanismo por el cual la secretina estimula la saciedad actuando en el SNC.
Fuente: Sekar R, Chow BKC. Metabolic effects of secretin. Gen Comp Endocrinol [Internet]. 2013;181(1):18-24.

Las células I, especializadas en la secreción de colecistoquinina (CCK), también se localizan en duodeno/yeyuno proximal. Este péptido también se expresa en las fibras de los plexos del SNE gástrico y colónico, donde actúa como neurotransmisor⁷³. Al mismo tiempo, se ha detectado inmunorreactividad para esta hormona en el córtex cerebral, el sistema límbico, la hipófisis, las células C tiroideas, médula adrenal y el acrosoma de los espermatozoides⁶².

Existen numerosas isoformas de CCK (83, 39, 33, 22, 8 y 5) y todas ellas comparten el mismo extremo carboxi-terminal. Entre todas ellas, la más activa es la CCK-8, aunque es la CCK-58⁷³ la que aparece de forma predominante en la circulación sanguínea⁶⁵. Es la principal responsable de favorecer la estimulación de la secreción biliar al intestino porque simultáneamente produce la contracción de la vesícula biliar y la relajación del esfínter de Oddi. La secreción exocrina pancreática parece estar mediada más por las fibras vagales que por la unión de esta hormona al receptor CCK tipo 2 en los acinos, dado que este receptor tiene mucha más afinidad por la gastrina⁷³. Por otro lado, en el estómago, la CCK inhibe la motilidad gástrica en el cuerpo y el fondo, mientras que estimula las contracciones en el antro y el píloro⁷³. Aunque la CCK parece tener un papel en la regulación de la absorción de nutrientes (CCK8 regula la producción hepática de glucosa) y como hormona anorexigénica, hasta ahora los datos sugiere que sus receptores no parecen ser esenciales para la regulación del peso corporal⁶⁵.

La célula K, otra CEEs especializada en el duodeno y yeyuno proximal, es la encargada de secretar el polipéptido inhibidor gástrico (GIP), constituido por cuarenta y dos aa y cuyos niveles se incrementan rápidamente tras la ingesta de nutrientes⁶⁵. Su función como inhibidor de la motilidad y secreción gástrica precisa de niveles muy superiores a los que se alcanzan de manera fisiológica tras la ingesta, por lo que esta acción está aún por determinar completamente. Sí se ha observado que en la célula beta del páncreas, el GIP es capaz de actuar como una incretina, estimulando la secreción de insulina en respuesta a la elevación de los niveles de glucosa en sangre⁶². Por otro lado, el receptor del GIP también se expresa en los adipocitos y regula el almacenamiento los lípidos.

Las células M también pueden ser encontradas en el duodeno y yeyuno proximal. Son capaces de producir de manera cíclica en el periodo interdigestivo motilina; una hormona de 22 aa⁶². Su receptor comparte un 52% de homología con el de la GH, expresándose en el músculo liso y las neuronas entéricas. La motilina induce la generación de ondas peristálticas de Fase III en el estómago, estimula la secreción de HCl y la exocrina pancreática. Al mismo tipo promueve la contracción tanto de la vesícula biliar, como del esfínter de Oddi y el EEI⁷⁴.

Íleon: las células N.

Las células N se localizan en el segmento final del intestino delgado que, junto con las neuronas del plexo entérico, secretan neurotensina y otros péptidos similares (neuromedina N, xenina y xenopsina), como respuesta a la presencia de lípidos en la luz

intestinal y de GRP. Esta hormona también es producida en el SNC, el SNP, el corazón, las glándulas adrenales, el páncreas y el aparato respiratorio⁶². Existen tres receptores descritos para esta hormona. Al actuar como ligando del receptor tipo 1, ejerce sus acciones a nivel del tracto gastrointestinal, inhibiendo la secreción gástrica posprandial, la secreción exocrina pancreática y la motilidad gástrica e intestinal. Por el contrario, estimula la motilidad colónica, la absorción de ácidos grasos en el intestino proximal y la secreción de histamina por parte de los mastocitos⁶².

Esta hormona podría tener un efecto en la regulación del crecimiento del epitelio colónico y como mediador de la nocicepción. Ambas acciones fisiológicas han sido analizadas en estudios con roedores⁶².

Intestino grueso: la célula L (Ver anexo 3)

Las células L se encuentran a lo largo del intestino, aumentado su número según avanzamos a niveles más distales del tubo digestivo, sobre todo en colon y recto (14%)⁵⁵. Sus características morfológicas son similares a otras células de tipo abierto del SNED digestivo, con la salvedad de que sus vesículas de secreción (150-300nm) se encuentran localizadas predominantemente en la membrana basolateral de la célula⁵⁵. Igualmente, producen cinco péptidos diferentes: glicentina, oxintomodulina (OXM), péptido YY (PYY), GLP-1 y GLP-2.

El PYY consta de 36 aa, y se incluye dentro de la misma familia que el NPY y el polipéptido pancreático (PP), pese a que en sus acciones sobre los tejidos periféricos son muy diferentes. Se expresa en el tracto gastrointestinal junto con el GLP-1⁶². Asimismo, se ha descrito inmunorreactividad positiva para este péptido en una subpoblación de células productoras de glucagón en el páncreas endocrino⁷⁵. La secreción de PYY se produce mucho antes de que la llegada de nutrientes, en concreto grasas y proteínas, pueda inducir su liberación, lo que sugiere que existe una regulación neural, quizás a través del nervio vago⁷⁶. Entre los factores estimulantes de la secreción se encuentran la presencia en la luz intestinal de ácidos biliares, ácidos grasos de 12 carbonos y butirato, el cual es producido por la microbiota al fermentar los carbohidratos⁷⁵.

Cuando la hormona se libera se trunca por el extremo N-terminal en dos fragmentos, PYY1-36 y PYY3-36, siendo este segundo la forma molecular principal en el torrente sanguíneo⁶². De los cinco receptores descritos, el PYY3-36 solo tiene afinidad para el receptor tipo 2 (Y2), mientras que PYY1-36 aunque puede unirse al tipo 2, presenta más afinidad con los receptores Y1 e Y5⁷⁷.

Estudios llevados a cabo en voluntarios sanos, a los que se les administró una infusión de PYY exógena mostraron que las principales acciones de este péptido eran inhibitorias. En el desarrollo de este experimento se comprobó que la elevación de los niveles plasmáticos, junto con su unión directa al receptor Y1 en los enterocitos, al Y2 en las neuronas de los plexos entéricos y al Y4 en los enterocitos, disminuía la motilidad gástrica, el vaciamiento y la secreción ácida⁷⁸. A la vez, este incremento en sangre reducía la fase cefálica de la contracción de la vesícula y el tiempo de tránsito de la boca al ciego⁷⁵. Por otro lado, el hecho de que se produzca durante el periodo postprandial hizo que los investigadores se plantearan que el PYY pudiera tener una función

anorexigénica, al igual que el PP⁵⁵. La isoforma PYY3-36 sería capaz de unirse a los receptores Y2 de las neuronas vagales aferentes (que enviarían señales al SNC) y a los receptores Y2 presinápticos del núcleo arcuato de manera directa⁷⁵. De este modo estimularía la saciedad por el mismo mecanismo descrito anteriormente (elevación POMC, disminución AgRP/NPY).

Las posibles acciones a nivel central de este péptido no terminan con el control de la saciedad. Trabajos llevados a cabo en ratones *knock out* para el PYY mostraron un aumento en el ánimo depresivo, pero no en el ansioso⁷⁹. Sin embargo, esta acción, no parece que se realice mediada por el receptor Y2, ya que se ha comprobado que la estimulación de este último incrementa la ansiedad y las conductas depresivas, mientras que su ausencia (sobre todo a nivel de la amígdala) mejora el ánimo y la memoria⁸⁰. Evidencias recientes subrayan que este péptido comparte la actividad incretina del GLP-1 por la activación del receptor GPR119, provocando un aumento de la tolerancia a la glucosa y la secreción de insulina⁷⁵. Al mismo tiempo, ambas isoformas parecen ser capaces de inhibir la secreción exocrina pancreática⁶². Por último, se ha sugerido un posible papel como estimulador de la proliferación y mantenimiento de la integridad de la mucosa colónica, al unirse al receptor Y1⁵⁵.

A su vez, gracias a la acción de la prohormona convertasa PC1-1/3, las células L son capaces de procesar el proglucagón en cuatro péptidos: GLP-1, GLP-2, oxintomodulina y glicentina⁸¹. Todos ellos cuentan con receptores específicos acoplados a proteínas G, agrupados en la familia de receptores del glucagón. La principal función descrita por los autores de los péptidos similares al glucagón (GLP-1 y 2) es la de actuar como incretinas; hormonas capaces de potenciar la secreción de insulina en la célula beta pancreática por un mecanismo glucosa dependiente⁸². No obstante, aunque la administración exógena de GLP-1 ha mostrado su capacidad para disminuir la secreción ácida y enzimática⁶², el GLP-2 exhibe más acciones en el aparato digestivo. **(Ver Figura 8)**

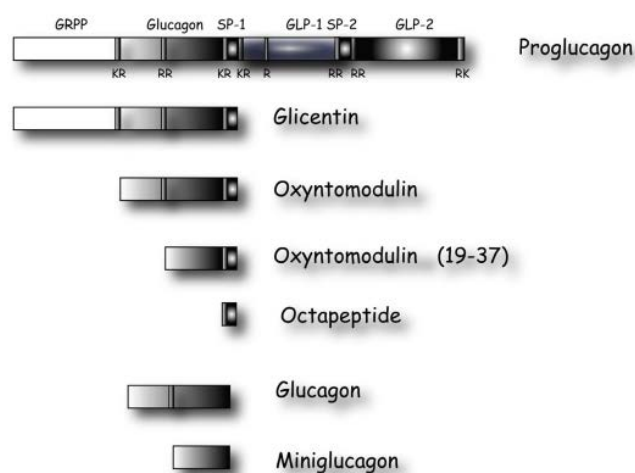


Figura 8. Los péptidos que contiene el proglucagón y sus derivados. Fuente: Bataille D. *The forgotten members of the glucagon family*. 2018;6:1-10.

El GLP-2 es un péptido de 32 aa que se secreta la célula L en presencia de nutrientes en la luz intestinal y ejerce sus acciones al unirse a un receptor específico⁸⁴, el cual es capaz

de poner en marcha múltiples rutas celulares⁸³. De esta manera, en el estómago inhibe la motilidad antral y la secreción ácida. Además, en acciones llevadas a cabo en ratones a los que se les administró de manera externa GLP-2, se observó que en el fundus gástrico aumentaba su distensibilidad, lo que lleva a pensar en una posible función como estimulante de la saciedad⁸⁴. En el intestino delgado disminuye la motilidad de manera indirecta al activar a las células del SNE que producen NO. También reduce la producción de NaCl y agua y ejerce un efecto trófico sobre la mucosa intestinal⁸⁴. Este último efecto lo realiza estimulando la proliferación de las criptas y disminuyendo la apoptosis⁶², al activar factores como el IGF-1 y el KGF⁸⁴. Igualmente, facilita la absorción de nutrientes en este segmento (sobre todo el transporte de aa), al aumentar el flujo a las vellosidades por implicación de la vía *mTORC1*, aunque en realidad aún se trata de mecanismos poco conocidos⁸⁵. Parece ser que todas estas acciones no se llevarían a cabo mediante la estimulación directa sobre el epitelio, sino que serían realizadas por un mecanismo paracrino, ya que los enterocitos carecen del receptor en su membrana⁸³. En el colon esta hormona disminuiría la motilidad también de manera indirecta al inhibir la producción de acetilcolina en las neuronas⁸⁴.

Fuera del aparato digestivo el GLP-1, al unirse al receptor GLP-1R⁸⁶ es capaz de modular el apetito. Se ha encontrado una gran expresión de este receptor a nivel del SNC (núcleo paraventricular, núcleo arcuato, hipocampo, tálamo, amígdala, caudado, putamen y globo pálido)⁸⁵. Para ello, alcanza el SNC a través del área postrema, el órgano subfornical y la eminencia media. Posteriormente, se une a sus receptores hipotalámicos, reduciendo la ingesta por inhibición de la AMPK e inhibiendo el vaciamiento gástrico a través de la proopiomelanocortina⁸⁵.

Un aspecto reseñable es que el GLP-1 producido por las células L es inactivado en el plasma dos minutos después de ser creado, por lo que, en principio, no debería poder activar estos receptores centrales⁸⁵. Por ello, los investigadores han propuesto que en la regulación del apetito deben intervenir otros dos mecanismos: la aferencia de impulsos por parte de las fibras vagales y la propia secreción basal de GLP-1 por parte de las neuronas del tronco encefálico (núcleo del tracto solitario)⁸⁵. Esta última acción se produce tras la ingesta de nutrientes y, en especial, en presencia de L-glutamina y L-arginina⁸⁷.

La expresión de los receptores para GLP-1 y 2 en el SNC parece tener una repercusión a nivel conductual, siendo el primero un estimulante de la ansiedad y el segundo un inhibidor del comportamiento depresivo⁸⁸. Además, se ha descrito inmunorreactividad para el GLP-1R en tejidos periféricos ajenos al aparato digestivo, como el corazón, el pulmón, el riñón, el tejido adiposo y el músculo⁸⁶. Su repercusión fisiológica se encuentra aún por determinar.

Aunque la oxintomodulina (OXM) y la glicentina comparten secuencia con su precursor; una consta de un octapéptido en el extremo C terminal, mientras que la otra se alarga por el extremo N terminal gracias a un polipéptido de 32 aa⁸⁹. Ambas comparten la mayoría de funciones en el tracto gastrointestinal, aunque las de OXM están mejor evidenciadas. Entre ellas destacan la inhibición de la secreción ácida estomacal, la inhibición del transporte de agua y minerales, y la disminución de la motilidad intestinal⁶². La glicentina, por otro lado, podría tener un papel en la estimulación de la

motilidad en el colon, así como actuar como factor trófico del epitelio intestinal⁶².

Estudios en los cuales se administró de manera exógena OXM tanto a ratones como a voluntarios obesos evidenciaron que la hormona ejerce su principal acción a nivel del SNC. Concretamente, en el núcleo arcuato, donde ejerce un efecto anorexigénico anteriormente descrito, así como mediante la inhibición directa de la grelina. También, se mostró que la OXM es capaz de incrementar el gasto energético⁸⁹.

El receptor por el cual ambas hormonas (OXM y glicentina) llevan a cabo estas funciones no ha sido descrito en su totalidad. Sin embargo, la evidencia sugiere que el extremo C terminal (que no guarda homología con el glucagón o el GLP-1) es imprescindible para que se produzca la unión con el receptor y así poner en marcha las rutas de señalización en la célula diana⁸⁹. Asimismo, el propio octapéptido de la OXM parece que puede ejercer estas funciones por sí solo. Esto contrasta con la evidencia obtenida en análisis con ratones *knock out* para el receptor del GLP-1 y en estudios con ratones a los que se les administró exentina (un antagonista del GLP-1), en los que se describe que se precisa que el GLP-1R debe estar íntegro, para que la OXM pueda llevar a cabo sus acciones en el SNC⁶².

Páncreas endocrino: ¿péptidos olvidados? (Ver anexo 4).

La porción endocrina del páncreas, que supone el 1-2% de la totalidad de la glándula, está formada por los islotes de Langerhans, donde se agrupan varios tipos de células. En el centro del islote se encuentran las células B (60% del total) y a su alrededor se disponen en menor número las células A (30%), D y PP (10%)⁹⁰.

Los islotes han sido estudiados en profundidad, sobre todo las células B y A productoras de insulina y glucagón, dada su implicación en la diabetes mellitus y la homeostasis de la glucosa. El análisis de su estructura y acciones fisiológicas merecería por sí mismo un monográfico en exclusividad. Por esta razón, y dado que ya en anteriores apartados hemos analizado el papel de la grelina y la SST, en las siguientes líneas nos centraremos en otros péptidos secretados en los islotes, que han sido menos revisados en literatura médica, pero no por ello exhiben funciones menos importantes en el organismo. **(Ver Figura 9)**

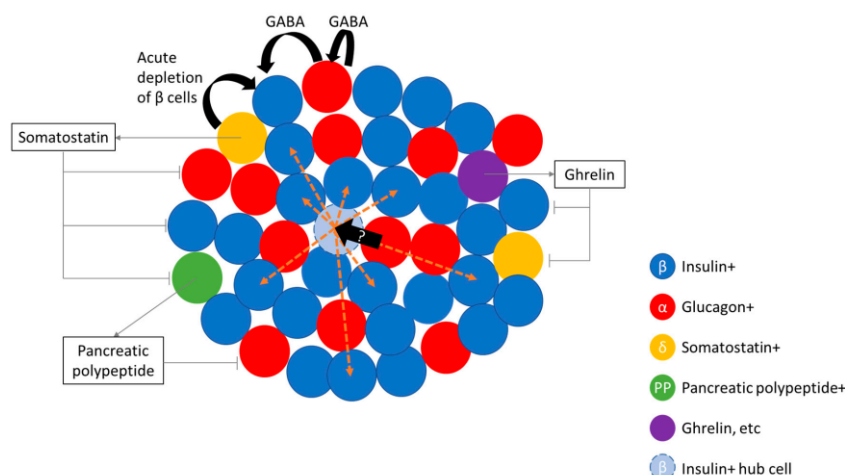


Figura 9. Diagrama de un islote de Langerhans con las principales células. Fuente: Da G, Xavier S. *The Cells of the Islets of Langerhans*. 2018;1-17.

En primer lugar, la obestatina es un péptido de 23 aa que se localiza junto a la grelina en la periferia de los islotes pancreáticos⁶⁴. Ambos derivan del mismo precursor y tras sufrir el procesamiento, la obestatina sufre una amidación para ser biológicamente activa. Esta hormona promueve en el páncreas endocrino los genes que regulan la supervivencia de las células beta, la biosíntesis de insulina y la sensibilidad a la glucosa⁶⁴. Igualmente, sus acciones se oponen a las de la grelina, reduciendo la ingesta de alimentos, el tiempo de tránsito intestinal y la ganancia de peso corporal⁹¹. También minimiza la actividad contráctil de las fibras musculares lisas del yeyuno, lo que desencadena una señal vagal aferente que induce a la saciedad en el SNC⁹¹.

Las acciones ejercidas fuera del aparato digestivo son muchas y diversas. Se han encontrado distintos sitios de unión para esta hormona en el corazón. Investigaciones llevadas a cabo en vertebrados (sapos) han descrito que incrementa la fuerza de contracción por interacción con los receptores beta cardiacos. Además, podría tener un papel protector en los cardiomiocitos y en la regulación de la presión arterial, ya que en el ayuno los niveles se correlacionan a la inversa con la TAS⁶⁴. Se ha comprobado que esta hormona puede mejorar la memoria y que tiene acción ansiolítica⁹¹. No ha sido aún esclarecido el receptor implicado en todas estas funciones descritas. En principio se pensó que la proteína se acoplaba al receptor huérfano 39, pero Holst⁹² y su equipo, en 2004, describieron que el GPR-39 no era estimulado por la obestatina. Otro hecho aún no del todo determinado es si este péptido puede o no atravesar la BHE, algunos autores defienden este hecho, pero que tras cruzar el umbral es degradado rápidamente⁶⁴.

Como sucede con la OXM, la glicentina y las incretinas, el miniglucagón es un producto secundario del procesamiento del glucagón, pero se realiza por una vía diferente al de la prohormona convertasa⁸⁹. Un 5% del glucagón almacenado en los gránulos de secreción se transforma en miniglucagón⁸⁹. Esta hormona es capaz de inhibir la secreción de insulina al bloquear la entrada de calcio en la célula, induciendo la repolarización de la misma y el cierre de los canales de calcio voltaje dependientes. Sin embargo, no parece interferir en la propia acción del glucagón en la regulación de la

homeostasis⁸⁹.

La amilina, o polipéptido amiloide de los islotes (IAPP), consta de 37 aa y se localiza junto con la insulina en las células β pancreáticas, secretándose simultáneamente con ella en respuesta a la acción de los nutrientes⁹³. Entre sus funciones, la amilina inhibe el vaciamiento gástrico vía vagal y la secreción de glucagón. Además, actúa como hormona anorexigénica en el núcleo arcuato hipotalámico⁶², aunque el mecanismo concreto por el cual lleva a cabo esta última acción, no ha sido del todo establecido.

Las células PP o F (1-2% de las células del islote) se concentran en los islotes situados preferentemente en la cabeza del páncreas⁹⁰ y producen polipéptido pancreático (PP), el cual también se secreta en células endocrinas a lo largo de todo el intestino⁷⁵.

El estímulo más potente para la liberación del PP es la ingesta, sobre todo de grasas⁹⁴, secretándose a la circulación sanguínea tanto en el periodo preabsortivo como en el posprandial⁹⁵. Dicho proceso está regulado por la estimulación del nervio vago y de las neuronas entéricas⁹⁰. El PP se une a todos los receptores de la familia de los NPY, pero presenta más afinidad con el Y4. Gracias a esa unión, es capaz de inhibir el vaciamiento gástrico, la secreción de agua y electrolitos, así como la peristalsis en el intestino⁷⁵. Todas estas acciones requieren de la integridad del nervio vago⁹⁵.

Por último, una de las principales funciones del PP es la de ser una hormona anorexigénica⁹⁰, actuando en el receptor Y4 en el núcleo arcuato⁹⁵. Su afinidad parcial por el receptor Y5, en el núcleo paraventricular del hipotálamo, estimula la saciedad de manera sinérgica con el anterior⁹⁴. Su unión al receptor Y6 parece que también influyen en esta función y le confiere la capacidad de modular los ritmos circadianos inhibiendo el VIP, principal regulador en el núcleo supraquiasmático⁹⁶.

Control de la secreción hormonal

La regulación de la secreción de las células enteroendocrinas es compleja y requiere de la coordinación entre diferentes factores extrínsecos (nutrientes y patrones ayuno-ingesta) e intrínsecos (propias hormonas, sistema nervioso). A lo largo de este epígrafe describiremos cada uno de ellos con detalle.

Factores extrínsecos que regulan la secreción hormonal

A lo largo del eje gastrointestinal, las CEEs están expuestas a diferentes estímulos luminales. Estos varían de acuerdo con la naturaleza de los nutrientes y sus rangos de digestión y absorción. La digestión de los nutrientes es necesaria para que las CEEs sean capaces de detectar dichos cambios y responder antes los mismos. Esta repuesta a la estimulación nutricional fue descrita mediante la realización de estudios⁵⁶ de secreción en células intestinales, los cuales demostraron que la aplicación directa de diferentes moléculas (azúcares, lípidos, oligopéptidos, amino-ácidos y ácidos biliares) era capaz de desencadenar la liberación de GLP-1, CCK y PYY.

El papel de los carbohidratos en el control de la secreción

La ingesta de carbohidratos es un estímulo muy efectivo para la secreción de un gran número de hormonas, especialmente el GIP y el GLP-1. Los principales mecanismos capaces de actuar como sensores de glucosa son los canales de K⁺ dependientes de ATP, los receptores gustativos y los transportadores de glucosa acoplados al sodio (SGLTs)⁵⁶.

El mayor sensor de glucosa es la célula beta pancreática, capaz de detectar cambios en la concentración de esta molécula gracias a la presencia de canales de K⁺ ATP dependientes en su membrana. Se ha descrito este mismo mecanismo en el resto de las CEEs, caracterizándose incluso las subunidades de glucokinasa y los canales de potasio Kir 6.2 y SUR1⁵⁶. No obstante, su rol fisiopatológico está aún sin determinar. Los receptores gustativos del sabor dulce son heterodímeros compuestos por dos subunidades (TAS1R2 y TAS1R3), que se activan a través de la vía alfa-gustducina y el TRPM5⁵⁶. Aunque se han identificado ambos componentes moleculares en algunas poblaciones de CEEs, no se ha determinado aún cuáles de ellas son estimuladas por TAS1R2/3.

El SGLT se encuentra en las vellosidades intestinales y está especializado en la absorción de glucosa, gracias a la asociación de ésta con dos moléculas de sodio, en un mecanismo concentración-dependiente⁵⁶. Tras una comida abundante en carbohidratos o azúcares libres, el flujo de glucosa por los SGLT1 en las células L es tan alto que la corriente de sodio es suficiente para inducir la despolarización de la CEEs y estimular la secreción, produciendo un pico en sangre de GLP-1 y GIP. Estudios realizados en ratones y ratas que carecen de este transportador⁵⁶ muestran que las células L son incapaces de despolarizarse ante la presencia de glucosa y por ende ese pico disminuye.

El papel de los lípidos en el control de la secreción

Muchas CEEs, sobre todo las células I (GLP-1), K (GIP) y L (CCK), son capaces de detectar la presencia de lípidos en la luz intestinal a través de diferentes vías de señalización. Para ello, expresan en su membrana receptores sensibles a ácidos grasos de cadena larga concretamente el FFAR1 y el FFAR4⁵⁶. Todos ellos, están acoplados a proteínas G⁵⁶. La activación de estos receptores por agonistas parciales provoca un aumento en la producción de GLP-1. En cambio, la ausencia de estos receptores impide una respuesta por parte de las células I aisladas ante el ácido linoleico provocando a su vez una reducción en la liberación CCK, GIP, GLP-1. EL GPR120 presente en las células productoras de grelina y suele acoplarse a la proteína G α i en vez de a la G α q. Al contrario que en las células I, K y L su activación inhibe la secreción grelina en la célula⁵⁶.

Los monoglicéridos se producen junto con los ácidos grasos por la acción de las lipasas intestinales, que se unen a otro GPCR en las células L, el GPR119, aumentando la secreción de GLP-1, GIP e insulina⁵⁶. Tradicionalmente se creyó que el agonista principal del GPR119 era la oleiletanolamida (OEA), elaborada en las células adyacentes a las CEEs durante la absorción. Hoy en día se sabe que el estímulo más importante es la presencia de monoglicéridos, dado que la OEA intestinal no parece llegar a una concentración suficiente para estimular la secreción hormonal⁵⁶.

Aparte de los propios lípidos, los ácidos biliares (principales encargados de la emulsión de grasas y promover la digestión) también actúan como moléculas de señalización de

las CEEs, sobre todo en el segmento distal del tubo digestivo, al actuar sobre el receptor GPBAR1 (TGR5), aumentando de este modo la secreción de GLP-1⁵⁶.

El papel de las proteínas en el control de la secreción

Tras la digestión, las proteínas se escinden en aminoácidos (aa), di-, tri- y oligopéptidos. Cada una de esas moléculas es capaz de estimular a las CEEs a través de diferentes receptores, provocando tanto la secreción de SST en el estómago como la liberación de un gran número de hormonas en el intestino delgado, incluyendo CCK, GIP, GLP-1 y PYY⁵⁶.

Se han identificado en las CEEs diferentes receptores capaces de detectar aa y oligopéptidos, como son: el CASR⁹⁷, receptores metabotrópicos de glutamato⁹⁸, GPRC6A⁹⁹ y LPAR5⁵⁶. De entre todos ellos, el más importante para la secreción hormonal es el CASR. Este receptor se ha descrito en células productoras de gastrina, SST, CCK; GIP y GLP-1 y se ha demostrado su implicación en la secreción hormonal en esas mismas células, mediante estudios *in vitro* e *in vivo*⁵⁶.

Además, las CEEs podrían ser capaces de detectar péptidos producidos por el propio organismo junto con aquellos obtenidos mediante la alimentación. El péptido monitor (secretado por el páncreas) y el péptido liberador de CCK (producido en el duodeno) parecen estar implicados en la estimulación de la secreción de CCK⁵⁶. Por otra parte, la guanilina y la uroguanilina son producidos en el intestino distal y proximal respectivamente, pudiendo ser liberados a la luz y se disminuye la producción de cloro cuando se unen a los receptores para la guanilato ciclasa en el aparato digestivo⁵⁶. Se ha descrito una posible relación entre altos niveles de guanilato ciclasa en las células L y la liberación de GLP-1¹⁰⁰, aunque se desconoce la importancia de esta interacción.

El papel de los nutrientes no absorbibles en el control de la secreción

Los nutrientes que no son digeridos son modificados por las bacterias que forman parte de la microbiota intestinal. Estas bacterias comensales están en estrecha relación con el epitelio y por ende con las CEEs, pudiendo jugar un papel importante en la regulación de la ingesta y la conducta alimentaria. Tanto componentes de la pared bacteriana como los productos de su metabolismo parecen influir en la secreción hormonal, a través de su unión con receptores específicos⁵⁶.

Estudios llevados a cabo en ratones¹⁰¹ mostraron que los lipopolisacáridos, al unirse a los receptores *Toll like*, eran capaces de elevar los niveles de CCK y GLP-1. El SCFA proviene del metabolismo de los carbohidratos y la fibra dietética por parte de las bacterias y parece ser capaz de unirse a los receptores FFAR2 y FFAR3¹⁰² elevando los niveles intracelulares de calcio en las células L, provocando así la liberación a su vez de GLP-1¹⁰³.

Además del tipo nutriente, el control de la secreción hormonal reacciona a los diferentes patrones de ayuno e ingesta. Esta cuestión, junto con la distribución de las CEEs y los patrones de absorción de los nutrientes regulan la concentración de cada hormona en el torrente sanguíneo.

A excepción de la SST, la grelina (estómago) y la INSL5 (colon)¹⁰⁴, la mayoría de las hormonas se secretan a bajas concentraciones durante el ayuno, mientras que aumentan durante la ingesta. La fase de ayuno se caracteriza por la producción de hormonas que promueven la ingesta de comida (grelina, motilina y INSL5) y suprimen la secreción gástrica (SST)⁶⁵.

Por el contrario, aquellas que se liberan durante el periodo postprandial promueven la saciedad y la liberación de jugo gástrico (gastrina e histamina), de secreción pancreática exocrina y de la vesícula (CCK) y preparan el organismo para el almacenamiento de nutrientes⁵⁶. Un ejemplo de este último caso es la liberación de insulina por la producción previa de las incretinas GIP y GLP-1. En este periodo, la elevación en la secreción se aprecia mayoritariamente en el intestino delgado, pudiéndose medir dicho incremento hormonal en sangre. El análisis de las células K demostró su capacidad para producir GIP de manera continua desde casi el comienzo de la ingestión, hasta el vaciado del estómago⁵⁶. Paralelamente, se observó un aumento de la concentración de esta hormona en el torrente sanguíneo. No obstante, se debe tener en cuenta que esta correlación está menos caracterizada en otras hormonas (p.ej. SST, serotonina)⁵⁶.

Factores intrínsecos en el control de la secreción hormonal

Experimentos llevados a cabo en células de ratones plantearon un posible control de la secreción de las CEEs por parte del sistema nervioso. Esta afirmación se corroboró cuando los investigadores lograron visualizar verdaderas sinapsis entre las neuronas y las CEEs en el íleo de ratas⁵⁵. Lo mismo afirmó el equipo encabezado por Bohorquez⁵⁷, quien describió que las células I y L estaban en contacto con células de la glía y con terminaciones nerviosas. Concretamente, el papel de las fibras nerviosas en la modulación de las CEEs está poco evidenciado.

En el estómago, las CEEs productoras de somatoestatina (SST) se relacionan con las fibras eferentes vagales, gracias a la presencia en su membrana de receptores muscarínicos (M2 y M4)¹⁰⁵. Asimismo, las CEEs productoras de Grelina expresan altos niveles receptor beta 1 (Adrb1) mostrando así un posible control del sistema nervioso simpático¹⁰⁶.

Por último, las propias hormonas producidas por las CEEs parecen ser capaces de controlar la secreción de las células adyacentes (mecanismo de secreción paracrino), como muestra la interacción entre las células productoras de SST, histamina y gastrina en el estómago. Dichas hormonas pueden regular la acción de otras CEEs localizadas en otras partes del tubo digestivo. Así, por ejemplo, en el estómago, las hormonas producidas en el intestino delgado (CCK, GIP y GLP1) ejercen un *feedback* positivo de las células D en el periodo digestivo temprano¹⁰⁶.

Por otro lado, muchos de los subtipos de CEEs son sensibles a péptidos como el CGRP, PACAP, VIP y la bombesina¹⁰⁷, lo que sugiere que ejercen un papel en la secreción hormonal. No obstante, su importancia fisiológica es desconocida.

CONCLUSIONES

El sistema neuroendocrino difuso es un complejo compendio de células y estructuras

distribuidas por todo el organismo que resulta esencial para el mantenimiento de la homeostasis. Desde su descubrimiento en el siglo XIX, el concepto ha ido evolucionando, adoptando diferentes nombres, a medida que las aportaciones de los investigadores iban permitiendo entender mejor cada uno de sus componentes. La culminación de ese esfuerzo conjunto es lo que conforma hoy la definición del SNED. Sin embargo, actualmente se está describiendo una posible relación con la respuesta inmunológica, lo que nos hace pensar que en los próximos años esta nomenclatura se modifique en función de estos hallazgos.

A pesar de su amplitud y complejidad, hemos encontrado dificultades a la hora de hallar información sobre los aspectos más básicos de este sistema, ya que la mayoría de los artículos revisados se centran más en aspectos clínicos que los puramente fisiológicos. No obstante, en diversos apartados nos hemos encontrado con revisiones muy actualizadas de aspectos conocidos y que han aportado nuevas perspectivas en cuanto a las funciones del SNED. Por ejemplo, las células neuroendocrinas pulmonares aisladas parecen ejercer las mismas funciones que los cuerpos neuroepiteliales.

Los aspectos citológicos/morfológicos de estas células no se han modificado desde su primera descripción hace más de un siglo, como muestran las referencias bibliográficas de las revisiones recientes. Sin embargo, las nuevas aproximaciones con el uso de la inmunohistoquímica han otorgado un mayor entendimiento del mecanismo de secreción de estas células. Esto ha llevado a cuestionar el dogma de que cada célula solo era capaz de secretar un solo tipo de péptido.

Las técnicas moleculares han permitido conocer mejor el origen y diferenciación de estas células. Este proceso requiere de la expresión de múltiples genes y factores de transcripción de los cuales solo algunos se conoce su implicación en el proceso, en concreto el factor NOTCH. Al mismo tiempo, se han establecido hipótesis acerca de cómo estas células son capaces de diferenciarse y migrar a sus diferentes localizaciones, aunque son muchas las incógnitas que rodean a este proceso, de por sí muy complejo.

Podemos encontrar una gran muestra de las células que componen el SNED en los aparatos respiratorio y, sobre todo, el aparato digestivo.

De los dos componentes del SNED que constituyen el aparato respiratorio, al principio se creyó que solo los CNEs eran capaces de llevar a cabo las funciones como sensores de hipoxia. De todos modos, hoy en día se está cuestionando y se han descrito nuevas acciones para estas células como quimiorreceptores. Por otro lado, los CNEs actúan como una sola unidad funcional junto con las células de Clara *like* y las fibras nerviosas con el fin de actuar como receptores de hipoxia. El mecanismo molecular principal por el cual son capaces de hacer esto parece implicar al complejo *NDPH oxidasa* y los canales de K^+ voltaje dependiente. Si bien no se conoce cómo se produce la aferencia de los impulsos captados por este sistema, las fibras vagales parecen tener una gran importancia en este aspecto. Asimismo, la capacidad de los CNEs como quimiorreceptores se ha ampliado a otras moléculas volátiles, como el pCO_2 , H^+ e incluso la nicotina. Además, su capacidad de responder a la contracción muscular cíclica parece indicar que los CNEs son capaces de actuar también como mecanorreceptores.

En el aparato digestivo las células enteroendocrinas se especializan según los segmentos en los que se localicen. Sus características no difieren del resto de células del SNED salvo en la presencia de los gránulos de secreción en la membrana basolateral y la presencia en el polo apical de pequeñas microvellosidades. Aunque derivan del endodermo, el cómo se establecen los distintos linajes de células enteroendocrinas precisa de un estudio más en profundidad. De entre todos los tipos de CEEs, las ECL son las más abundantes y son capaces de secretar serotonina capaz de llevar a cabo multitud de funciones en lo referente a la motilidad y la secreción.

Por otro lado, fuera del aparato digestivo, estos péptidos son capaces de regular la ingesta, promoviendo el apetito o la saciedad. Esta acción se realiza a nivel del hipotálamo, en los núcleos arcuato y paraventricular, y requiere de la implicación de las neuronas productoras de *POMC* y *AgRP*. Durante muchos años se creyó que la grelina era la única hormona con capacidad orexigénica. Actualmente se sabe que la motilina y el péptido similar a la insulina 5 (INSL5) producido por las células L también puede llevar a cabo esta función. Además, la leptina, que en un principio se creía que solo se producía en el tejido adiposo, se expresa también en las células enteroendocrinas de la mucosa oxíntica del estómago.

La insulina y el glucagón son las dos hormonas más conocidas y caracterizadas de todas las producidas en los islotes de Langerhans. No obstante, dentro del islote se producen otros péptidos, parte de ellos derivados del metabolismo del glucagón, capaces de modular el metabolismo de la glucosa, así como llevar a cabo acciones en el SNC. Si bien aún existe mucho desconocimiento al respecto, despiertan un interés creciente por ser una posible diana terapéutica. El control de la secreción de todas estas hormonas depende tanto de factores extrínsecos como intrínsecos. De entre todos ellos, los nutrientes parecen ser los que más influyen en la regulación de secreción.

Por último, recalcar que aún son muchas las incógnitas en torno a los mecanismos por los cuales estas células son capaces de llevar a cabo sus funciones, sobre todo en lo referente a la innervación y acción de los diferentes péptidos fuera de sus respectivos aparatos, en concreto en el SNC. Además, la mayoría de las funciones atribuidas a las hormonas han sido determinadas en modelos animales, por lo que la homología con humanos puede ser cuestionable. Todo ello hace necesario continuar con las investigaciones con el fin de comprender en profundidad este complejo y vital sistema.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nicolas A: Recherches sur l'épithélium de l'intestine grele. Int Mschr Anat Physiol 1891; 8:1–8.
2. Ciaccio C: Ricerche istologiche e citologiche sul timo degli Uccelli. Anat Anz 1906; 29:597–600.
3. Masson P: La glande endocrine de l'intestin chez l'homme. CR Acad Sci 1914; 158:59–61.
4. Gosset A, Masson P: Tumeurs endocrines de l'appendice. Presse Med 1914; 25:237–240.

5. Feyrter F. Über diffuse endokrine epitheliale Organe. [Internet]. [Leipzig]: [J.A. Barth]; 1938 [citado 15 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.worldcat.org/title/uber-diffuse-endokrine-epitheliale-organe/oclc/18355422>.
6. Sunder-Plassmann P: Über neuro-hormonale Zellen des Vagussystem in der Schilddrüse. Dtsch Z Chir 1939; 252:210–223.
7. Altmann HW: Die parafollikuläre Zelle der Schilddrüse und ihre Beziehungen zu der Gelben Zelle des Darmes. Beitr Path Anat 1940; 104:419–428.
8. Pearse AG: The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the apud series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. J Histochem Cytochem [Internet]. 26 de mayo de 1969 [citado 15 de abril de 2019];17(5):303-13. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4143745>.
9. Day R, Salzet M. The neuroendocrine phenotype, cellular plasticity, and the search for genetic switches: redefining the diffuse neuroendocrine system. Neuro Endocrinol Lett [Internet]. 2002 [citado 13 de mayo de 2019];23(5-6):447-51. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12500170>.
10. J.M.ThomassinA.Deveze(Oto-rhino-laryngologiste, interne des Hôpitaux, Service d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervicofaciale)M.A.Chrestian(Praticien hospitalier S d'anatomopathologie du professeurPellissier). Sistema neuroendocrino difuso y patología cervicofacial. EMC-Otorrinolaringología [Internet]. 2002;31(4):1-15. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1632347502719954>.
11. Ameri P, Ferone D. Diffuse Endocrine System, Neuroendocrine Tumors and Immunity: What's New? Neuroendocrinology [Internet]. 2012 [citado 23 de mayo de 2019];95(4):267-76. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2224863512>. Magoski NS. Electrical Synapses and Neuroendocrine Cell Function [Internet]. Network Functions and Plasticity. Elsevier Inc.; 2017. 137-160 p. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-803471-2.00007-2>.
13. Montuenga LM, Guembe L, Burrell MA, Bodegas ME, Calvo A, Sola JJ, et al. The diffuse endocrine system: from embryogenesis to carcinogenesis. Prog Histochem Cytochem [Internet]. 2003 [citado 23 de mayo de 2019];38(2):155-272. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12756892>.
14. Gartner, L. (2016). Digestive System: Alimentary Canal. In: L. Gartner, ed., *Textbook of Histology*, 4th ed. [online] Philadelphia: Elsevier, pp.435-470. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9780323355636000173> [Acceso 5 Feb. 2019].
15. Bosco D, Haefliger J-A, Meda P. Connexins: Key Mediators of Endocrine Function. Physiol Rev [Internet]. octubre de 2011 [citado 15 de abril de 2019];91(4):1393-

445. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22013215>.
16. Krysko D V., Leybaert L, Vandenabeele P, D'Herde K. Gap junctions and the propagation of cell survival and cell death signals. *Apoptosis* [Internet]. mayo de 2005 [citado 15 de abril de 2019];10(3):459-69. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15909108>.
 17. Grosely R, Sorgen PL. A history of gap junction structure: Hexagonal arrays to atomic resolution [Internet]. Vol. 20, *Cell Communication and Adhesion*. Taylor & Francis; 2013 [citado 14 de mayo de 2019]. p. 11-20. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/15419061.2013.775256>.
 18. Houy S, Croisé P, Gubar O, Chasserot-Golaz S, Tryoen-Tóth P, Bailly Y, et al. Exocytosis and endocytosis in neuroendocrine cells: inseparable membranes! *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2 de octubre de 2013 [citado 23 de mayo de 2019]; 4:135. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24106488>.
 19. Toescu EC, Dayanithi G. Neuroendocrine signalling: Natural variations on a Ca²⁺ theme. *Cell Calcium* [Internet]. marzo de 2012 [citado 15 de abril de 2019];51(3-4):207-11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22385835>.
 20. Rehm H, Wiedenmann B, Betz H. Molecular characterization of synaptophysin, a major calcium-binding protein of the synaptic vesicle membrane. *EMBO J* [Internet]. marzo de 1986 [citado 15 de abril de 2019];5(3):535-41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3086086>.
 21. Fujita T, Kanno T, Kobayashi S. Neurons As Secretory Cells. En: *The Paraneuron* [Internet]. Tokyo: Springer Japan; 1988 [citado 15 de abril de 2019]. p. 55-71. Disponible en: http://www.springerlink.com/index/10.1007/978-4-431-68066-6_5.
 22. Helle KB. Regulatory peptides from chromogranin A and secretogranin II. *Cell Mol Neurobiol* [Internet]. noviembre de 2010 [citado 15 de abril de 2019];30(8):1145-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21088887>.
 23. Bartholome O, Van den Ackerveken P, Sánchez Gil J, de la Brassinne Bonardeaux O, Leprince P, Franzen R, et al. Puzzling Out Synaptic Vesicle 2 Family Members Functions. *Front Mol Neurosci* [Internet]. 2017 [citado 14 de mayo de 2019]; 10:148. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28588450>.
 24. Ceridono M, Ory S, Momboisse F, Chasserot-Golaz S, Houy S, Calco V, et al. Selective Recapture of Secretory Granule Components After Full Collapse Exocytosis in Neuroendocrine Chromaffin Cells. *Traffic* [Internet]. enero de 2011 [citado 15 de abril de 2019];12(1):72-88. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20880191>.
 25. Bittner MA, Aikman RL, Holz RW. A nibbling mechanism for clathrin-mediated retrieval of secretory granule membrane after exocytosis. *J Biol Chem* [Internet]. 29 de marzo de 2013 [citado 15 de mayo de 2019];288(13):9177-88. Disponible

en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23386611>.

26. Cardenas AM, Marengo FD. Rapid endocytosis and vesicle recycling in neuroendocrine cells. *Cell Mol Neurobiol* (2010) **30**:1365–70. doi:10.1007/s10571-010-9579-8.
27. Opazo F, Punge A, Bückers J, Hoopmann P, Kastrup L, Hell SW, et al. Limited Intermixing of Synaptic Vesicle Components upon Vesicle Recycling. *Traffic* [Internet]. 9 de marzo de 2010 [citado 15 de abril de 2019];11(6):800-12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20230528>.
28. Garg A, Sui P, Verheyden JM, Young LR, Sun X. Consider the lung as a sensory organ: A tip from pulmonary neuroendocrine cells. En: *Current topics in developmental biology* [Internet]. 2019 [citado 15 de abril de 2019]. p. 67-89. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30797518>.
29. Gosney JR. Neuroendocrine cell populations in postnatal human lungs: Minimal variation from childhood to old age. *Anat Rec* [Internet]. 1 de mayo de 1993 [citado 15 de mayo de 2019];236(1):177-80. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/ar.1092360121>.
30. Hockman D, Burns AJ, Schlosser G, Gates KP, Jevans B, Mongera A, et al. Evolution of the hypoxia-sensitive cells involved in amniote respiratory reflexes. *Elife* [Internet]. 7 de abril de 2017 [citado 15 de abril de 2019];6. Disponible en: <https://elifesciences.org/articles/21231>.
31. Cutz E, Pan J, Yeger H, Domnik NJ, Fisher JT. Seminars in Cell & Developmental Biology Recent advances and contraversies on the role of pulmonary neuroepithelial bodies as airway sensors. *Semin Cell Dev Biol* [Internet]. 2013;24(1):40-50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcdb.2012.09.003>
32. Gu X, Karp PH, Brody SL, Pierce RA, Welsh MJ, Holtzman MJ, et al. Chemosensory Functions for Pulmonary Neuroendocrine Cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* [Internet]. Marzo de 2014 [citado 16 de mayo de 2019]; 50(3):637-46. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24134460>
34. Triantafyllou A, Devaney KO, Hunt JL, Rinaldo A, Ferlito A. Structural biology of intraepithelial neuroendocrine cells in the larynx: Literature review [Internet]. Vol. 215, *Pathology Research and Practice*. 2019 [citado 15 de mayo de 2019]. p. 1-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30396757>.
35. Reynolds SD, Giangreco A, Power JHT, Stripp BR. Neuroepithelial bodies of pulmonary airways serve as a reservoir of progenitor cells capable of epithelial regeneration. *Am J Pathol* [Internet]. enero de 2000 [citado 16 de mayo de 2019];156(1):269-78. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10623675>.
36. Song H, Yao E, Lin C, Gacayan R, Chen M-H, Chuang P-T. Functional characterization

- of pulmonary neuroendocrine cells in lung development, injury, and tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 23 de octubre de 2012 [citado 15 de abril de 2019];109(43):17531-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23047698>.
37. Klein Wolterink RGJ, Pirzgalska RM, Veiga-Fernandes H. Neuroendocrine Cells Take Your Breath Away. *Immunity* [Internet]. 2018;49(1):9-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.06.010>.
 38. Branchfield K, Nantie L, Verheyden JM, Sui P, Wienhold MD, Sun X. Pulmonary neuroendocrine cells function as airway sensors to control lung immune response. *Science* (80-) [Internet]. 12 de febrero de 2016 [citado 15 de abril de 2019];351(6274):707-10. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26743624>.
 39. Sui P, Wiesner DL, Xu J, Zhang Y, Lee J, Van Dyken S, et al. Pulmonary neuroendocrine cells amplify allergic asthma responses. *Science* (80-) [Internet]. 8 de junio de 2018 [citado 15 de abril de 2019];360(6393): ean8546. Disponible en: <http://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.aan8546>.
 40. Kobayashi Y, Tata PR. Pulmonary Neuroendocrine Cells: Sensors and Sentinels of the Lung. *Dev Cell* [Internet]. 2018;45(4):425-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2018.05.009>.
 41. Kuo CS, Krasnow MA. Formation of a Neurosensory Organ by Epithelial Cell Slithering. *Cell* [Internet]. 8 de octubre de 2015 [citado 15 de abril de 2019];163(2):394-405. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26435104>.
 42. Noguchi M, Sumiyama K, Morimoto M. Directed Migration of Pulmonary Neuroendocrine Cells toward Airway Branches Organizes the Stereotypic Location of Neuroepithelial Bodies. *Cell Rep* [Internet]. 29 de diciembre de 2015 [citado 15 de abril de 2019];13(12):2679-86. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26711336>.
 43. Brouns I, Pintelon I, Timmermans J-P, Adriaensen D. Novel insights in the neurochemistry and function of pulmonary sensory receptors. *Adv Anat Embryol Cell Biol* [Internet]. 2012 [citado 17 de mayo de 2019]; 211:1-115, vii. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22128592>.
 44. Sullivan JP, Minna JD, Shay JW. Evidence for self-renewing lung cancer stem cells and their implications in tumor initiation, progression, and targeted therapy. *Cancer Metastasis Rev* [Internet]. 23 de marzo de 2010 [citado 15 de abril de 2019];29(1):61-72. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20094757>.
 45. Sorokin SP, Hoyt RF, Shaffer MJ. Ontogeny of neuroepithelial bodies: Correlations with mitogenesis and innervation. *Microsc Res Tech* [Internet]. 1 de abril de 1997 [citado 17 de mayo de 2019];37(1):43-61. Disponible en:

<http://doi.wiley.com/10.1002/%28SICI%291097-0029%2819970401%2937%3A1%3C43%3A%3AAID-JEMT5%3E3.0.CO%3B2-X>.

46. Adriaensen D, Brouns I, Timmermans JP. Sensory input to the central nervous system from the lungs and airways: A prominent role for purinergic signalling via P2X2/3 receptors. *Auton Neurosci Basic Clin* [Internet]. 2015;191(2015):39-47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autneu.2015.04.006>.
47. Ramos-Romero ML, Sobrino-Mejia FE. [Calcitonin gene-related peptide: a key player neuropeptide in migraine]. *Rev Neurol* [Internet]. 16 de noviembre de 2016 [citado 15 de abril de 2019];63(10):460-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27819404>.
48. Lauweryns JM, Cokelaere M, Lerut T, Theunynck P. Cross-circulation studies on the influence of hypoxia and hypoxaemia on neuro-epithelial bodies in young rabbits. *Cell Tissue Res* [Internet]. 30 de octubre de 1978 [citado 23 de mayo de 2019];193(3):373-86. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/728949>.
49. Yabumoto Y, Watanabe M, Ito Y, Maemura K, Otsuki Y, Nakamura Y, et al. Expression of GABAergic system in pulmonary neuroendocrine cells and airway epithelial cells in GAD67-GFP knock-in mice. *Med Mol Morphol* [Internet]. 11 de marzo de 2008 [citado 15 de abril de 2019];41(1):20-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18470677>.
50. Fu XW, Spindel ER. Recruitment of GABA(A) receptors in chemoreceptor pulmonary neuroepithelial bodies by prenatal nicotine exposure in monkey lung. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2009 [citado 15 de abril de 2019];648:439-45. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19536509>.
51. Livermore S, Zhou Y, Pan J, Yeger H, Nurse CA, Cutz E. Pulmonary neuroepithelial bodies are polymodal airway sensors: Evidence for CO₂/H⁺ sensing. *Am J Physiol Cell Mol Physiol* [Internet]. 15 de abril de 2015 [citado 15 de abril de 2019];308(8):L807-15. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25659901>.
52. Pan J, Copland I, Post M, Yeger H, Cutz E. Mechanical stretch-induced serotonin release from pulmonary neuroendocrine cells: implications for lung development. *Am J Physiol Cell Mol Physiol* [Internet]. enero de 2006 [citado 19 de mayo de 2019];290(1): L185-93. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16100287>.
53. Lembrechts R, Brouns I, Schnorbusch K, Pintelon I, Timmermans J-P, Adriaensen D. Neuroepithelial Bodies as Mechanotransducers in the Intrapulmonary Airway Epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* [Internet]. septiembre de 2012 [citado 15 de abril de 2019];47(3):315-23. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22461428>.
54. Nonomura K, Woo S-H, Chang RB, Gillich A, Qiu Z, Francisco AG, et al. Piezo2 senses

- airway stretch and mediates lung inflation-induced apnoea. *Nature* [Internet]. 21 de enero de 2017 [citado 15 de abril de 2019];541(7636):176-81. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28002412>.
55. Gunawardene AR, Corfe BM, Staton CA. Classification and functions of enteroendocrine cells of the lower gastrointestinal tract. *Int J Exp Pathol* [Internet]. agosto de 2011 [citado 23 de mayo de 2019];92(4):219-31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21518048>.
 56. Gribble FM, Reimann F. Enteroendocrine Cells: Chemosensors in the Intestinal Epithelium. *Annu Rev Physiol* [Internet]. 10 de febrero de 2016 [citado 23 de mayo de 2019];78(1):277-99. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26442437>.
 57. Bohórquez D V., Liddle RA. Axon-Like Basal Processes in Enteroendocrine Cells: Characteristics and Potential Targets. *Clin Transl Sci* [Internet]. octubre de 2011 [citado 23 de mayo de 2019];4(5):387-91. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22029814>.
 58. Engelstoft MS, Egerod KL, Lund ML, Schwartz TW. Enteroendocrine cell types revisited. *Curr Opin Pharmacol* [Internet]. 2013;13(6):912-21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2013.09.018>.
 59. May CL, Kaestner KH. Gut endocrine cell development. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2010;323(1):70-5. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0303720709006170>.
 60. Latorre R, Sternini C, De Giorgio R, Greenwood-Van Meerveld B. Enteroendocrine cells: a review of their role in brain-gut communication. *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. mayo de 2016 [citado 23 de mayo de 2019];28(5):620-30. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26691223>.
 61. Buhner S, Schemann M. Mast cell–nerve axis with a focus on the human gut. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* [Internet]. enero de 2012 [citado 15 de abril de 2019];1822(1):85-92. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S092544391100130X>.
 62. Vella A. Gastrointestinal Hormones and Gut Endocrine Tumors. *Williams Textb Endocrinol* [Internet]. 1 de enero de 2016 [citado 15 de abril de 2019];1701-22. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323297387000381>.
 63. Cammisotto P, Bendayan M. A review on gastric leptin: the exocrine secretion of a gastric hormone. *Anat Cell Biol* [Internet]. marzo de 2012 [citado 23 de mayo de 2019];45(1):1-16. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22536547>.
 64. Monserrat L-Cl, Sagrario R-SL del, Anaís L-CM, Alfonso R-LE, Sergio S-E. Efectos de la grelina y la obestatina en la salud y la enfermedad. *Rev Médica MD* [Internet].

- 2015;6.7(3):196-208. Disponible en: <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDREVISTA=290&IDARTICULO=58078&IDPUBLICACION=5822>.
65. Psichas A, Reimann F, Gribble FM. Gut chemosensing mechanisms. *J Clin Invest* [Internet]. 2 de marzo de 2015 [citado 23 de mayo de 2019];125(3):908-17. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25664852>.
 66. Cotterill AM, Walker-Smith JA. Gastro-intestinal tract. *Br Med Bull* [Internet]. 1 de enero de 1986 [citado 23 de mayo de 2019];42(2):176-80. Disponible en: <https://academic.oup.com/bmb/article/291760/GASTRO-INTESTINAL>
 67. Wang L, Xiao Q, Wang C.H, Li X, Luo S.Q, Tang C.W. Vasoactive intestinal polypeptide suppresses proliferation of human cord blood-derived hematopoietic progenitor cells by increasing TNF- α and TGF- β production in the liver. *Genet Mol Res* [Internet]. 2014;13(4):9032-43. Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L600327268%5Cnhttp://dx.doi.org/10.4238/2014.October.31.18%5Cnhttp://sfx.aub.aau.dk/sfxaub?sid=EMBASE&issn=16765680&id=doi:10.4238%2F2014.October.31.18&atitle=Vasoactive+intestinal+p>.
 68. Verma AK, Manohar M, Upparahalli Venkateshaiah S, Mishra A. Neuroendocrine cells derived chemokine vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in allergic diseases. *Cytokine Growth Factor Rev* [Internet]. 2017;38(September):37-48. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2017.09.002>.
 69. Igarashi H, Fujimori N, Ito T, Nakamura T, Oono T, Nakamura K, et al. Vasoactive Intestinal Peptide (VIP) and VIP Receptors-Elucidation of Structure and Function for Therapeutic Applications. *Int J Clin Med* [Internet]. 30 de septiembre de 2011 [citado 23 de mayo de 2019];02(04):500-8. Disponible en: <http://www.scirp.org/journal/doi.aspx?DOI=10.4236/ijcm.2011.24084>.
 70. Mynatt RL, Ravussin E. Secretin: An Old Hormone with a Burning Secret. *Cell* [Internet]. 29 de noviembre de 2018 [citado 23 de mayo de 2019];175(6):1459-60. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30500531>
 71. Sekar R, Chow BKC. Metabolic effects of secretin. *Gen Comp Endocrinol* [Internet]. 2013;181(1):18-24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygcen.2012.11.017>.
 72. Li Y, Schnabl K, Gabler S-M, Willershäuser M, Reber J, Karlas A, et al. Secretin-Activated Brown Fat Mediates Prandial Thermogenesis to Induce Satiety. *Cell* [Internet]. 29 de noviembre de 2018 [citado 23 de mayo de 2019];175(6):1561-1574.e12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30449620>.
 73. Liddle RA. Physiology of cholecystokinin [Internet]. 2018 [citado 20 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/physiology-of-cholecystokinin#H130151371>.
 74. Sanger GJ, Wang Y, Hobson A, Broad J. Motilin: towards a new understanding of the

- gastrointestinal neuropharmacology and therapeutic use of motilin receptor agonists. *Br J Pharmacol* [Internet]. diciembre de 2013 [citado 15 de abril de 2019];170(7):1323-32. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23189978>
75. Holzer P, Reichmann F, Farzi A. Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut-brain axis. *Neuropeptides* [Internet]. 2012;46(6):261-74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.npep.2012.08.005>.
 76. Field BCT, Chaudhri OB, Bloom SR. Bowels control brain: gut hormones and obesity. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 29 de agosto de 2010 [citado 15 de abril de 2019];6(8):444-53. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/nrendo.2010.93>.
 77. Alexander S, Mathie A, Peters J. Guide to Receptors and Channels (GRAC), 5th edition. *Br J Pharmacol* [Internet]. noviembre de 2011 [citado 15 de abril de 2019];164:S1-2. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22040146>.
 78. Wang L, Gourcerol G, Yuan P-Q, Wu SV, Million M, Larauche M, et al. Peripheral peptide YY inhibits propulsive colonic motor function through Y2 receptor in conscious mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* [Internet]. enero de 2010 [citado 15 de abril de 2019];298(1):G45-56. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19892938>.
 79. Painsipp E, Herzog H, Sperk G, Holzer P. Sex-dependent control of murine emotional-affective behaviour in health and colitis by peptide YY and neuropeptide Y. *Br J Pharmacol* [Internet]. julio de 2011 [citado 15 de abril de 2019];163(6):1302-14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21410462>.
 80. Tasan RO, Nguyen NK, Weger S, Sartori SB, Singewald N, Heilbronn R, et al. The Central and Basolateral Amygdala Are Critical Sites of Neuropeptide Y/Y2 Receptor-Mediated Regulation of Anxiety and Depression. *J Neurosci* [Internet]. 5 de mayo de 2010 [citado 15 de abril de 2019];30(18):6282-90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20445054>.
 81. May AT, Crowe MS, Blakeney BA, Mahavadi S, Wang H, Grider JR, et al. Identification of expression and function of the glucagon-like peptide-1 receptor in colonic smooth muscle. *Peptides* [Internet]. 2019 [citado 23 de mayo de 2019]; 112:48-55. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3050863682>. Campbell JE, Drucker DJ. Review Pharmacology , Physiology , and Mechanisms of Incretin Hormone Action. *Cell Metab* [Internet]. 2013;17(6):819-37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2013.04.008>.
 83. Baldassano S, Amato A. Regulatory Peptides GLP-2 : What do we know ? What are we going to discover ? *Regul Pept* [Internet]. 2014;194-195:6-10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.regpep.2014.09.002>.
 84. Khan D, Vasu S, Moffett RC, Irwin N, Flatt PR. Differential expression of glucagon-like

- peptide-2 (GLP-2) is involved in pancreatic islet cell adaptations to stress and beta-cell survival. *Peptides* [Internet]. Septiembre de 2017 [citado 23 de mayo de 2019]; 95:68-75. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28746825>.
85. Lee J, Koehler J, Yusta B, Bahrami J, Matthews D, Rafii M, et al. Enteroendocrine-derived glucagon-like peptide-2 controls intestinal amino acid transport. *Mol Metab* [Internet]. marzo de 2017 [citado 23 de mayo de 2019];6(3):245-55. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28271031>.
 86. Muscogiuri G, DeFronzo RA, Gastaldelli A, Holst JJ. Glucagon-like Peptide-1 and the Central/Peripheral Nervous System: Crosstalk in Diabetes. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. febrero de 2017 [citado 23 de mayo de 2019];28(2):88-103. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27871675>.
 87. Diakogiannaki E, Gribble FM, Reimann F. Nutrient detection by incretin hormone secreting cells. *Physiol Behav* [Internet]. junio de 2012 [citado 15 de abril de 2019];106(3):387-93. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031938411005567>.
 88. Gulec G, Isbil-Buyukcoskun N, Kahveci N. Effects of centrally-injected glucagon-like peptide-1 on pilocarpine-induced seizures, anxiety and locomotor and exploratory activity in rat. *Neuropeptides* [Internet]. agosto de 2010 [citado 15 de abril de 2019];44(4):285-91. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20227110>.
 89. Bataille D, Dalle S. The forgotten members of the glucagon family. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. octubre de 2014 [citado 23 de mayo de 2019];106(1):1-10. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25115338>.
 90. Da Silva Xavier G. The Cells of the Islets of Langerhans. *J Clin Med* [Internet]. 12 de marzo de 2018 [citado 21 de mayo de 2019];7(3). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29534517>.
 91. Li J-B, Asakawa A, Cheng K, Li Y, Chaolu H, Tsai M, et al. Biological effects of obestatin. *Endocrine* [Internet]. 20 de junio de 2011 [citado 21 de mayo de 2019];39(3):205-11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21424587>.
 92. Holst B, Holliday ND, Bach A, Elling CE, Cox HM, Schwartz TW. Common Structural Basis for Constitutive Activity of the Ghrelin Receptor Family. *J Biol Chem* [Internet]. 17 de diciembre de 2004 [citado 21 de mayo de 2019];279(51):53806-17. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15383539>.
 93. Cone RD, Elmquist RK. Control neuroendocrino de las reservas de energía. En: *Williams Tratado de endocrinología*. 13.^a ed. 2017. p. 1608-32.
 94. Guyenet SJ, Schwartz MW. Regulation of Food Intake, Energy Balance, and Body Fat Mass: Implications for the Pathogenesis and Treatment of Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1 de marzo de 2012 [citado 15 de abril de 2019];104(3):755-65. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22322511>.

- 2019];97(3):745-55. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/97/3/745/2536298>.
95. Khandekar N, Bernwiing BA, Sainsbury A, Lin S. The role of pancreatic polypeptide in the regulation of energy homeostasis. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2015;418:33-41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2015.06.028>.
 96. Yulyaningsih E, Loh K, Lin S, Lau J, Zhang L, Shi Y, et al. Pancreatic Polypeptide Controls Energy Homeostasis via Npy6r Signaling in the Suprachiasmatic Nucleus in Mice. *Cell Metab* [Internet]. 7 de enero de 2014 [citado 15 de abril de 2019];19(1):58-72. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24411939>.
 97. Mace OJ, Schindler M, Patel S. The regulation of K- and L-cell activity by GLUT2 and the calcium-sensing receptor CasR in rat small intestine. *J Physiol* [Internet]. 15 de junio de 2012 [citado 15 de abril de 2019];590(12):2917-36. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22495587>.
 98. Nakamura E, Hasumura M, Uneyama H, Torii K. Luminal Amino Acid-Sensing Cells in Gastric Mucosa. *Digestion* [Internet]. 2011 [citado 15 de abril de 2019];83(1):13-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21389723>.
 99. Oya M, Kitaguchi T, Pais R, Reimann F, Gribble F, Tsuboi T. The G Protein-coupled Receptor Family C Group 6 Subtype A (GPRC6A) Receptor Is Involved in Amino Acid-induced Glucagon-like Peptide-1 Secretion from GLUTag Cells. *J Biol Chem* [Internet]. 15 de febrero de 2013 [citado 15 de abril de 2019];288(7):4513-21. Disponible en: <http://www.jbc.org/lookup/doi/10.1074/jbc.M112.402677>.
 100. Friedlander RS, Moss CE, Mace J, Parker HE, Tolhurst G, Habib AM, et al. Role of phosphodiesterase and adenylate cyclase isozymes in murine colonic glucagon-like peptide 1 secreting cells. *Br J Pharmacol* [Internet]. mayo de 2011 [citado 15 de abril de 2019];163(2):261-71. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21054345>.
 101. Nguyen AT, Mandard S, Dray C, Deckert V, Valet P, Besnard P, et al. Lipopolysaccharides-Mediated Increase in Glucose-Stimulated Insulin Secretion: Involvement of the GLP-1 Pathway. *Diabetes* [Internet]. 1 de febrero de 2014 [citado 15 de abril de 2019];63(2):471-82. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24186868>.
 102. Psichas A, Sleeth ML, Murphy KG, Brooks L, Bewick GA, Hanyaloglu AC, et al. The short chain fatty acid propionate stimulates GLP-1 and PYY secretion via free fatty acid receptor 2 in rodents. *Int J Obes* [Internet]. 11 de marzo de 2015 [citado 15 de abril de 2019];39(3):424-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25109781>.
 103. Chimere C, Emery E, Summers DK, Keyser U, Gribble FM, Reimann F. Bacterial metabolite indole modulates incretin secretion from intestinal enteroendocrine L cells. *Cell Rep* [Internet]. 20 de noviembre de 2014 [citado 15 de abril de 2019];9(5):1611-21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2536298>.

2019];9(4):1202-8. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25456122>.

104. Grosse J, Heffron H, Burling K, Akhter Hossain M, Habib AM, Rogers GJ, et al. Insulin-like peptide 5 is an orexigenic gastrointestinal hormone. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 29 de julio de 2014 [citado 15 de abril de 2019];111(30):11133-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25028498>.
105. Engelstoft MS, Park W, Sakata I, Kristensen L V., Husted AS, Osborne-Lawrence S, et al. Seven transmembrane G protein-coupled receptor repertoire of gastric ghrelin cells. *Mol Metab* [Internet]. noviembre de 2013 [citado 15 de abril de 2019];2(4):376-92. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24327954>.
106. Adriaenssens A, Lam BYH, Billing L, Skeffington K, Sewing S, Reimann F, et al. A Transcriptome-Led Exploration of Molecular Mechanisms Regulating Somatostatin-Producing D-Cells in the Gastric Epithelium. *Endocrinology* [Internet]. noviembre de 2015 [citado 15 de abril de 2019];156(11):3924-36. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26241122>.
107. Reimann F, Tolhurst G, Gribble FM. G-Protein-Coupled Receptors in Intestinal Chemosensation. *Cell Metab* [Internet]. 4 de abril de 2012 [citado 15 de abril de 2019];15(4):421-31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22482725>.

Anexo 1. Tabla resumen de los principales péptidos en el estómago y su función.

HORMONA	SITIOS DE PRODUCCIÓN	ESTÍMULO DE SECRECIÓN	DIANA	FUNCIÓN
HISTAMINA	ECL y mastocitos de la mucosa oxíntica del <i>fundus</i> .	Ingesta. Estimulación vagal.	Célula parietal. Célula D.	Disminuye la secreción de HCL y somatoestatina.
LEPTINA	Células endocrinas y exocrinas de la mucosa oxíntica del <i>fundus</i> .	Ingesta, inervación vagal, CCK, secretina e insulina.	Membrana apical y basolateral de los enterocitos. Fibras vagales aferentes.	Regula la absorción de nutrientes, la secreción mucosa, la motilidad intestinal y la inflamación. Estimula la saciedad.
GHRELINA	Células P/D1 del cuerpo del estómago. Células D del páncreas	Ayuno	<u>Central:</u> receptores en el hipotálamo (núcleo arcuato) <u>Periférico:</u> fibras aferentes vagales.	<u>Central:</u> Liberación de GH y acción orexigénica. <u>Administrada exógenamente:</u> estimulación de la secreción de HCL, en el control de la motilidad intestinal, en la regulación del peso corporal, en la regulación de la proliferación celular (inhibiendo la apoptosis), así como participar en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos
GASTRINA	Células G del antro. SNC, SNP, hipófisis, glándula adrenal, aparato genital, aparato respiratorio.	Ingesta (proteica)	ECL	Estimular la secreción HCL. <u>Progastrina, gastrina clínica estendida y amidada:</u> factores proliferativos.
SOMATOESTATINA	Células D del píloro, intestino delgado y páncreas.	Presencia en la luz de alimentos, secreción enzimática, ácida, CCK y secretina.	A lo largo del tubo digestivo, incluido el páncreas.	Inhibir la secreción endocrina y exocrina.

Anexo 2. Tabla resumen de los principales péptidos en el intestino delgado y su función.

SECRETINA	Células S en el duodeno y yeyuno proximal. Hipotálamo (arcuato y paraventricular)	Quimo gástrico, ácidos grasos y péptidos.	Células ductales y centroacinares del páncreas, las células epiteliales de los conductos biliares, las células G. Tejido adiposo-pardo	Estimulando la secreción pancreática/biliar (enzimática y de agua y bicarbonato), e inhibiendo la liberación de gastrina (y por tanto de HCL), la de pepsinógeno y el vaciamiento gástrico. Estimulación anorexigénica.
CCK	Células I del duodeno y yeyuno proximal. SNE gástrico y colónico. Córtex, sistema límbico, hipófisis, médula adrenal, células C tiroideas y acrosoma de los espermatozoides.	Ingestión de nutrientes. Hormonas como el GRP. Activación de los receptores Betaadrenérgicos.	A lo largo del tubo digestivo, incluido los acinos pancreáticos. Fibras vagales.	Estimulación de la secreción biliar (contracción de la vesícula biliar y relajación del esfínter de Oddi.) y la secreción exocrina pancreática. Inhibe la motilidad gástrica en el cuerpo y el fondo, estimula las contracciones en el antro y el píloro.
GIP	Células K en el duodeno y yeyuno proximal.	Ingestión de nutrientes, sobre todo ácidos grasos de cadena larga.	Páncreas endocrino, estómago, adipocitos, tejido óseo (ratones).	Inhibir la motilidad. Actuar como incretina. Almacenamiento de lípidos. Renovación tejido óseo (ratones).
MOTILINA	Célula M del duodeno y el yeyuno proximal.	Periodo interdigestivo	Neuronas y músculo liso del tracto gastrointestinal.	Genera de ondas peristálticas de Fase III, estimula la secreción de HCL y la exocrina pancreática. Contracción de la vesícula biliar, el esfínter de Oddi y el EEI
NEUROTENSINA (neuromedina N, xenina, xenopsina)	Células N del íleon. SNE SNC, SNP, corazón, glándula adrenal, páncreas y aparato respiratorio.	Nutrientes en la luz, sobre todo lípidos.	Receptor NST 1 a lo largo del tracto digestivo y en los mastocitos.	Inhibe la secreción gástrica posprandial, la secreción exocrina pancreática y la motilidad gástrica e intestinal. Estimula la motilidad colónica, la absorción de ácidos grasos en el intestino proximal y la secreción de histamina por parte de los mastocitos

Anexo 2. Tabla resumen de los principales péptidos en el intestino delgado y su función.

HORMONA	SITIOS DE PRODUCCIÓN	ESTÍMULO DE SECRECIÓN	DIANA	FUNCIÓN
SEROTONINA	CE del intestino delgado y grueso.	Sustancias químicas en la luz intestinal, la estimulación mecánica, la acción de neurotransmisores, hormonas digestivas o mediadores de la inflamación.	Diferentes células a lo largo del tubo digestivo, acinos pancreáticos, tejido óseo.	Promover eventos propulsivos y aumentar la secreción de agua y electrolitos en el intestino, incrementar la reacción inflamatoria, inducción de la náusea y el vómito, control de la secreción enzimática pancreática, inhibición de la formación de hueso, modulación del apetito, inhibición del vaciamiento gástrico.
TAQUICININAS (sustancia P, neuroquinina A y B)	CE intestino delgado y grueso. SNE, SNC, SNP, piel, aparato respiratorio, órganos sensoriales.	Activación directa o indirecta de las neuronas.	Células intersticiales de Cajal, musculares lisas, SNE.	<u>De manera directa:</u> estimular la motilidad intestinal. <u>De manera indirecta:</u> inhibir dicha motilidad.
VIP	CE, SNE, SNC, SNP.	Estímulo mecánico Activación de las neuronas del SNC y SNP.	Estómago. Esfínteres: EEI, Oddi, anal. Intestino delgado y grueso. Páncreas	Relajación de esfínteres. <u>Intestino:</u> facilita la secreción de agua y electrolitos <u>Estómago:</u> inhibe la secreción gástrica. <u>Páncreas:</u> facilita la secreción enzimática y de bicarbonato y estimula la secreción de insulina y glucagón.

Anexo 3. Tabla resumen de los principales péptidos en el intestino grueso y su función.

HORMONA	SITIOS DE PRODUCCIÓN	ESTÍMULO DE SECRECIÓN	DIANA	FUNCIÓN
PYY	Células L, células pancreáticas productoras de glucagón.	Grasas, proteínas, ácidos biliares, ácidos grasos de 12 carbonos y butirato. CCK, VIP y GLP-1 ¿Estimulación vagal?	Al menos 5 receptores de la familia del GPCR (Y1, Y2, Y3 e Y4) a lo largo del tracto G-I, páncreas y SNC.	Inhibe la secreción ácida y la motilidad gástrica, disminuye el tránsito intestinal, reduce la secreción exocrina pancreática. Posible hormona anorexigénica. Posible estimulador de la proliferación y mantenimiento de la mucosa colónica.
GLP-1	Células L.	Nutrientes (carbohidratos y grasas). Acción del vago, GRP, GIP, acetilcolina y neomedina C.	Receptor GLP-1R en el tracto GI, páncreas, fibras vagales aferentes y SNC.	Incretina. Hormona anorexigénica. Posible papel en la conducta.
GLP-2	Células L	Las mismas que el GLP-1	Receptor GLP-2R en el tracto G-I, SNE y SNC.	Incretina. Inhibe la motilidad antro y la secreción ácida. Aumenta la distensibilidad en el <i>fundus</i> (ratones). Inhibe la motilidad, reduce la producción de NaCl y agua, facilita la absorción de nutrientes y posible factor proliferativo en el intestino delgado. Disminuye la motilidad en el colon. Posible papel en la conducta.
OXINTOMODULINA Y GLICENTINA	Células L	Ingesta (grasas)	Receptor del GLP-1 y el resto de los GPCR.	Incretina. Incrementar el metabolismo energético. Efecto anorexigénico. Inhibición de la secreción ácida estomacal, del transporte de agua y minerales y de la motilidad intestinal. Glicentina: factor trófico del epitelio intestinal.

Anexo 4. Tabla resumen de los péptidos pancreáticos y su función.

HORMONA	SITIOS DE PRODUCCIÓN	FUNCIÓN
OBESTATINA	Células D de los islotes,	<u>En el páncreas:</u> regula los genes responsables de la supervivencia de las células beta, la biosíntesis de insulina y la sensibilidad a la glucosa. <u>SNC:</u> Hormona anorexigénica: directa e indirectamente al minimizar la actividad contráctil de las fibras musculares lisas del yeyuno. Inhibir la sed. Posible acción sobre los miocardiocitos.
MINIGLUCAGÓN	Células A del islote.	Inhibe la secreción de insulina, pero no del glucagón.
AMILINA (IAPP)	Células B del islote.	Inhibe el vaciamiento gástrico y la secreción de glucagón. Hormona anorexigénica.
POLIPÉPTIDO PANCREÁTICO (PP)	Células PP o F del islote.	<u>Unión con el receptor Y4:</u> inhibir el vaciamiento gástrico, la secreción de agua y electrolitos, así como la peristalsis en el intestino. <u>Unión al receptor Y4 e Y5:</u> hormona anorexigénica. <u>Unión con el receptor Y6:</u> modular VIP y por ende los ritmos circadianos.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos estrechamente las colaboraciones a la hora de realizar este trabajo de: Rafael Guerrero Elecalde, Carla Sofía Arenas, Isabel Guerrero Elecalde, Pedro Luis Echevarría Fdez. de Landa, Estíbaliz Echevarría Guerrero y por supuesto, señalar la inestimable colaboración de Don. Juan Carlos Villegas Sordo, tutor de este TFG.